

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

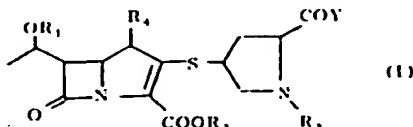
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

86-063942/10 802
SUMITOMO CHEM IND KK
03.05.84-CA-453478 (19.11.85) A61k-31/40 C07d-487/04 C07i-
07/18
Beta-lactam cpds. - useful as antibiotics
C86-027215

SUMO 03.05.84
J6 0233-076-A

Carbo-peptides of formula (I) and their salts are new:



R₁ = H or OH-protective gp.;
R₂ = H or amino-protective gp.;
R₃ = H or COOH-protective gp.;
R₄ = H or 1-5C alkyl;
Y = -NR₅R₆, -N=C(N(R₇)₂), (R₇ = H or lower alkyl), opt. pro-
tected OH, lower alkoxy, opt. lower alkyl-substd.
hydrazino or -NHOR₈;

B(2-P, 6-D4)

2

B0131

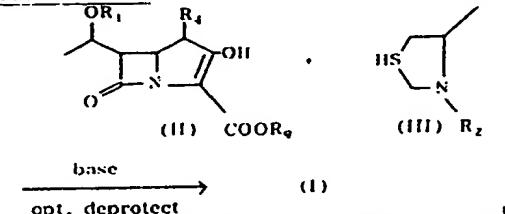
R₉ = H, OH-protective gp. or lower alkyl.

R₅, R₆ = H, 1-5C alkyl, lower alkenyl, aryl-lower alkyl, 1-5C
substd. alkyl or pyridyl;
or R₅ and R₆ together form alkylene (opt. interrupted by O,
S atom or lower alkyl-substd. N to form a 3-7 membered, opt.
substd. cyclic amino gp. which may contain a ring double
bond.

USE

Antibiotics.

PREPARATION



J60233076-A*

R₉ = COOH-protective gp.;

Y' = -NR₅R₆, opt. lower alkyl-substd. guanidyl. Off protected
by COOH-protective gp., lower alkoxy, opt. lower
alkyl-substd. hydrazino or -NHOR₈;

R' = OH-protective gp. or lower alkyl.

SPECIFICALLY CLAIMED

(5R,6S,8R,8'S,4'S)-3-(4-(2-Dimethylaminocarbonyl)-
pyrrolidinylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-
-2-en-7-one-3-carboxylic acid (Ia);

(4R,5R,6S,8R,2'S,4'S)-3-(4-(2-dimethylaminocarbonyl)-
pyrrolidinylthio)-4-methyl-6-(1-hydroxyethyl)-1-azabicyclo-
(3.3.0)hept-2-en-7-one-2-carboxylic acid;

(4R,5R,6S,8R,2'S,4'S)-3-(2-(1-pyrrolidinocarbonyl)-
pyrrolidin-4-ylthio)-4-methyl-6-(1-hydroxyethyl)-1-aza-
bicyclo(3.2.0)hept-2-en-7-one-2-carboxylic acid; and

(5R,6S,8R,2'S,4'S)-3-(4-(2-(3-pyrrolidine-1-carbonyl)-
pyrrolidinylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)-
hept-2-en-7-one-2-carboxylic acid.

EXAMPLE

(5R,6S,8R)-p-nitrobenzyl 3-(diphenylphosphoryloxy-6-
(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)-
hept-2-en-7-one-2-carboxylate (122 mg) was dissolved in
MeCN (3 ml). Diisopropylethylamine (31 mg) and then (2S,-
4S)-1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-dimethylaminocarbonyl-4-

-mercaptopyrrolidine (60 mg) were added while ice-cooling.
The mixt. was stirred for 1 hr. to give (5R,6S,8R,2'S,4'S)-
-p-nitrobenzyl-3-(4-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-dimethyl-
aminocarbonyl)pyrrolidinylthio)-6-(1-p-nitrobenzyloxycarbon-
yloxyethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-en-7-one-2-carboxy-
late (95 mg).

(Ia) was dissolved in dioxan (20 ml). Morpholinopropane-
sulphonic acid buffer (10 ml) and platinum oxide (35 mg)
were added. The mixt. was hydrogenated for 6.5 hrs. to give
(Ia). (78ppW-9DAHDwgNo.0/0).

J60233076-A

⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-233076

⑤Int.Cl.
C 07 D 487/04
C 07 F 7/18識別記号
134府内整理番号
8115-4C
7118-4H※

⑥公開 昭和60年(1985)11月19日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全78頁)

⑦発明の名称 新規なβ-ラクタム化合物およびその製造法

⑧特 願 昭59-191167

⑨出 願 昭59(1984)9月12日

優先権主張 ⑩1984年5月3日⑪カナダ(CA)⑫453478

⑬発明者 砂川 淳 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

⑬発明者 松村 春記 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

⑬発明者 井上 孝明 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

⑬発明者 深沢 万佐友 宝塚市高司4丁目2番1号 住友化学工業株式会社内

⑭出願人 住友化学工業株式会社 大阪市東区北浜5丁目15番地

⑮代理人 弁理士 諸石 光潔 外1名

最終頁に続く

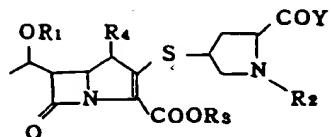
明細書

1. 発明の名称

新規なβ-ラクタム化合物およびその製造法

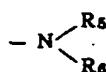
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



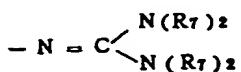
(式中、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を、R₂ は水素原子またはアミノ基の保護基を、R₃ は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、R₄ は水素原子またはC₁ ~ C₆ アルキル基を示す。)

Yは一般式



(式中、R₅、R₆ は同一または相異なって、水素原子、C₁ ~ C₆ アルキル基、低級アル

ケニル基、アリール低級アルキル基、置換C₁ ~ C₆ アルキル基、またはピリジル基を示すか、またはR₅ およびR₆ は互いに結合せるアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは低級アルキル置換窒素原子を介するアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に3 ~ 7員環の環内に二重結合を有しても良い、無置換または置換環状アミノ基を示す。)で表わされる基、一般式



(式中、R₇ は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされるグアニジル基、保護もしくは無保護の水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式

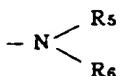
(式中、R₈ は水素原子、水酸基の保護基

または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)

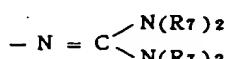
で表わされるターラクタム化合物またはその塩。

(2) R_1 , R_2 および R_8 が水素原子である特許請求の範囲第1項記載のターラクタム化合物またはその塩。

(3) Y が一般式



で表わされる基、一般式

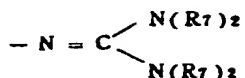


で表わされるグアニジル基、水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



第4項記載のターラクタム化合物またはその塩。

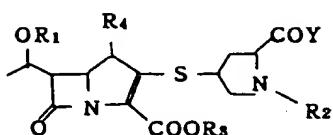
(8) Y が一般式



で表わされるグアニジル基である特許請求の範囲第2項記載のターラクタム化合物またはその塩。

(9) Y が無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基である特許請求の範囲第2項記載のターラクタム化合物またはその塩。

(10) 一般式

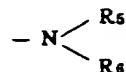


(式中、 R_1 は水素原子または水酸基の保護基を、 R_2 は水素原子またはアミノ基の

(式中、 R_8 は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基である特許請求の範囲第2項記載のターラクタム化合物またはその塩。

(4) Y が一般式



で表わされる基である特許請求の範囲第2項記載のターラクタム化合物またはその塩。

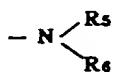
(5) R_5 および R_6 が互いに結合せるアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に3～7員環の環内に二重結合を有する無置換または置換環状アミノ基である特許請求の範囲第4項記載のターラクタム化合物またはその塩。

(6) 環状アミノ基が5～6員環の環状アミノ基である特許請求の範囲第5項記載のターラクタム化合物またはその塩。

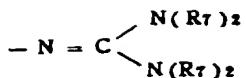
(7) R_5 および R_6 が同一または相異なって、 C_1 ～ C_5 アルキル基である特許請求の範囲

保護基を、 R_8 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、 R_4 は水素原子または低級アルキル基を示す。

Y は一般式



(式中、 R_5 , R_6 は同一または相異なって水素原子、 C_1 ～ C_5 アルキル基、低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、置換 C_1 ～ C_5 アルキル基、またはピリジル基を示すか、または R_5 および R_6 は互いに結合せるアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは低級アルキル置換窒素原子を介するアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に3～7員環の環内に二重結合を有しても良い無置換または置換環状アミノ基を示す。)で表わされる基、一般式

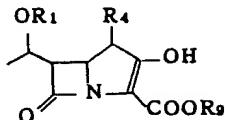


(式中、R₇ は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされるグアニジル基、保護もしくは無保護の水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



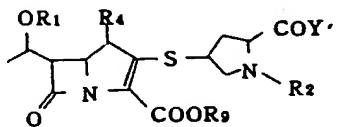
(式中、R₈ は水素原子、水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)

で表わされる α -ラクタム化合物またはその塩を製造するにあたり、一般式



(式中、R' 8 は水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)

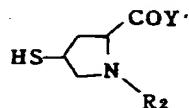
で表わされるメルカブタン誘導体とを塩基の存在下に反応させて一般式



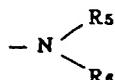
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_9 および Y' は前述と同じ意味を有する。]

で表わされるターラクタム化合物を製造し、
 R_1 、 R_2 および／または R_3 が水素原子であるか、あるいはY'上の保護基を除去した化合物を所望する場合には、必要に応じ、カルボキシル基の保護基の除去反応、水酸基の除去反応、および／またはアミノ基の保護基の除去反応を適宜、組合せるか、またはこれらの保護基を同時に除去する反応に付すること

(式中、R₁ および R₄ は前述と同じ意味を有し、R₉ はカルボキシル基の保護基を示す。)で表わされるアルコールの反応性エステルと一般式



(式中、 R_2 は前述と同じ意味を有し、
 Y' は一般式)



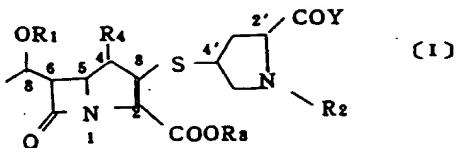
(式中、R₅ および R₆ は前述と同じ意味を有する。) で表わされる基、無置換もしくは低級アルキル基置換のグアニジル基、カルボキシル基の保護基で保護された水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



を特徴とする前記ターラクタム化合物または
その塩の製造法。

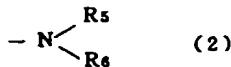
3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なターラクタム化合物またはその塩、およびそれらの製造法に関する。さらに詳しく述べる。

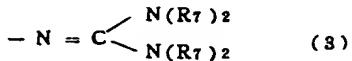


(式中、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を、R₂ は水素原子またはアミノ基の保護基を、R₃ は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、R₄ は水素原子またはC₁~C₈ アルキル基を示す。

Yは一般式(2)



(式中、R₅、R₆は同一または相異なって、水素原子、C₁～C₆アルキル基、低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、置換C₁～C₆アルキル基、またはピリジル基を示すか、またはR₅およびR₆は互いに結合せるアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは低級アルキル置換窒素原子を介するアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に3～7員環の環内に二重結合を有しても良い無置換または置換環状アミノ基を示す。)で表わされる基、一般式(3)



(式中、R₇は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされるグアニジル基、保護もしくは無保護の水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式(4)



しては、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルのような直鎖状、若しくは分枝鎖状の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル、2.2.2-トリクロロエチルのようなハロゲノ低級アルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ビバロイルオキシメチルのような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジルのようなアラルキル基、ベンズヒドリル基、またはフタリジル基である。

R₄における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、ローブロピル等を挙げることができる。

(式中、R₈は水素原子、水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)

で表わされる新規なターラクタム化合物またはその塩、並びにそれらの製造方法に関する。

前記一般式(I)中、R₁における水酸基の保護基またはR₂におけるアミノ基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばtert-ブチルオキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2.2.2-トリクロロエチルオキシカルボニルのようなハロゲノアルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、例えばトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルのようなトリアルキルシリル基である。

またR₈におけるカルボキシル基の保護基と

Yについて述べると、Yが前記一般式(2)で表わされるアミノ基である場合のR₅とR₆は同一であるかあるいは互いに異なる。

R₅およびR₆において、C₁～C₆アルキル基としては例えばメチル、エチル、ローブロピル、イソブロピル、ローブチル、tert-ブチル等を低級アルケニル基としては例えばプロペニル、ブテニル等のC₃～C₄のアルケニル基を、アリール低級アルキル基としては例えばベンジル、置換ベンジル、フェネチル、2-ピリジルメチル、8-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル等のフェニル基、置換フェニル基、ピリジル基もしくは置換ピリジル基で置換された炭素数1～8のアルキル基を、置換C₁～C₆アルキル基としては例えば水酸基、ジ-C₁～C₈メアルキルアミノ基、カルバモイル基、モノあるいはジ-C₁～C₈アルキル置換アミノカルボニル基、または保護もしくは、無保護のカルボキシル基などの置換基で置換された炭素数1～6の直鎖または分岐したアルキル基を、ピリジル基として

は2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル基を挙げることができる。

R_8 および R_8' が互いに結合せるアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキル置換窒素原子を介するアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に8~7員環の環内に二重結合を有してもよい無置換または置換環状アミノ基を示す場合には、該環状アミノ基としては例えばアジリジノ基、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピベリジノ基等のような飽和の環状アミノ基；例えば3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル基等のような架橋構造を有する環状アミノ基；例えばピロリル基、3-ピロリニル基等のような不飽和環状アミノ基；例えばモルホリノ基、チオモルホリノ基、N-メチルピベラジノ基のような酸素原子、硫黄原子またはアルキル置換窒素原子を環内に有する環状アミノ基等を挙げることができる。さらにこのような各環状アミノ基の置換基としては例えば $C_1 \sim C_8$ アルキル基、カ

ルバモイル基、モノもしくはジ $C_1 \sim C_8$ アルキル置換アミノカルボニル基および水酸基などを挙げることができる。

無置換または低級アルキル基置換のグアニジル基としてはグアニジル基、およびメチル、エチル、ヨーブロビル、イソブロビル等の炭素数1~8のアルキル基が置換したグアニジル基が挙げられ、さらに具体的には例えばN,N'-テトラメチルグアニジル基等を挙げることができる。

低級アルコキシル基としては例えばメトキシ、エトキシ、ヨーブロボキシ、イソブロボキシ等の炭素数1~8のアルコキシル基を挙げることができる。

ヒドラジノ基については、例えばヒドラジノ、2',2'-ジメチルヒドラジノ、トリメチルヒドラジノ等の無置換もしくはメチル、エチル、ヨーブロビル、イソブロビル等の炭素数1~8のアルキル基が1~8ヶ置換したヒドラジノ基を挙げることができる。

一般式(4)で表わされる R_8 について述べると、 R_8 は例えば水素原子、水酸基の保護基として通常用いられる保護基もしくはメチル、エチル、ヨーブロビル等の $C_1 \sim C_8$ アルキル基といふことができる。またYが保護された水酸基である場合における保護基としてはカルボキシル基の保護基として通常用いられるものを挙げることができる。

前記一般式(I)において-COOR₈ または-COYで示される基がカルボキシル基であるカルボン酸化合物は必要に応じて薬理学上許容される塩の形にすることができる。そのような塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩あるいはアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ジイソブロビルアンモニウム、トリエチルアンモニウムのようなアンモニウム塩類をあげることができるが好適にはナトリウム塩およびカリウム塩である。

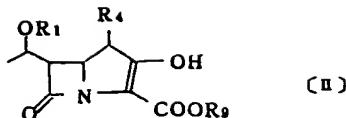
本発明の一般式(I)で表わされるメーラクタ

ム化合物はカルバペネム(1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボン酸)誘導体に属する新規化合物である。チエナマイシンがグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示す抗生物質であることからチエナマイシン類縁のカルバペネム誘導体の合成研究が広く展開される様になってきた。

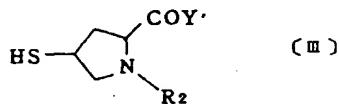
本発明者らはカルバペネムあるいはベネム誘導体の合成研究を重ねた結果、カルバペネム骨格の8位側鎖として4-ヒドロキシプロリンから容易に誘導できる置換基、すなわち、2位に各種の置換基がついたカルボニル基を持つ置換ピロリジニル基を有する一般式(I)で表わされる化合物が強力な抗菌活性を有し医薬として有用な化合物であるか、または抗菌活性を表わす化合物の重要な中間体であることを見出し本発明を完成した。

以下本発明化合物の製造方法について詳細に述べる。

一般式(II)



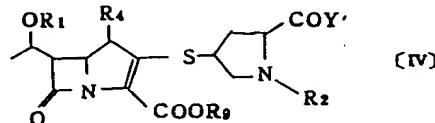
(式中、R₁、R₄は前述と同じ意味を有し、R₉はカルボキシル基の保護基を示す。)で表わされるアルコールの反応性エステルと一般式(III)



(式中、R₂は前述と同じ意味を示す。Y'は前記一般式(2)で示される基、無置換もしくは低級アルキル置換グアニジル基、カルボキシル基の保護基で保護された水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基または一般式(4')

—NHOR'8 (4')

(式中、R'8は水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)で表わされるメルカプタンとを塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより一般式(IV)



(式中、R₁、R₂、R₄、R₉、Y'は前述と同じ意味を有する。)

で表わされるターラクタム化合物を製造することができる。

ここでアルコールの反応性エステルとは、例えばアルコール(II)の置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エ斯特ル、ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エ斯特ルまたはジアリールホスホリックアシッドエ斯特ルを示すか、またはハロゲン化水素とのエ斯特ルであるハロゲン化物を示す。さら

に置換もしくは無置換アリールスルホン酸エ斯特ルとしては、例えばベンゼンスルホン酸エ斯特ル、p-トルエンスルホン酸エ斯特ル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エ斯特ル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エ斯特ルなどを、低級アルカンスルホン酸エ斯特ルとしては、例えばメタンスルホン酸エ斯特ル、エタンスルホン酸エ斯特ルなどを、ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エ斯特ルとしては、例えばトリフルオロメタノスルホン酸エ斯特ルなどを、ジアリールホスホリックアシッドエ斯特ルとしては、例えばジフェニルホスホリックアシッドエ斯特ルなどを、またハロゲン化物としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素化物などを挙げることができる。このようなアルコールの反応性エ斯特ルの中で好適なものとしては、p-トルエンスルホン酸エ斯特ル、メタンスルホン酸エ斯特ル、ジフェニルホスホリックアシッドエ斯特ルを挙げることができる。

R₉におけるカルボキシル基の保護基は、R₈

における保護基に対応し、好適な保護基としても同様の例を挙げることができる。

本反応で用いられる不活性溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラミド等あるいはそれらの2つ以上の混合された溶媒を挙げることができ、好適なものとしてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド等を挙げができる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ポタシウム-ヒーブトキサイド、ビリジン、各種ルチジン、4-ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等各種の塩基を挙げができるがジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好適である。

塩基の量は反応が十分進行するだけの量が必要であるが、通常はメルカプタン(III)1モルに対して1~2当量を用いる。原料メルカプタン(IV)は反応が十分進行するだけの量が必要であ

り、大過剰量を用いることができるが、一般式〔II〕で表わされる化合物に対して通常1~2当量を用いて行うことができる。

反応温度は-78°C~60°Cの範囲で行われるが-40°C~40°Cの範囲が好適である。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手法によって成績体をとり出すことができる。

次に、得られた一般式〔IV〕で表わされる化合物からは、公知の方法に従ってR₁における水酸基の保護基の除去反応、R₂におけるアミノ基の保護基の除去反応、カルボキシル基の保護基R₃の除去反応、Y'上の保護基の除去反応を必要に応じて適宜組合せた処理を行うことにより一般式〔I〕で表わされるターラクタム化合物を得ることができる。

保護基の除去方法はその種類により異なるが、一般に知られている方法によって除去される、例えば前記一般式〔IV〕において水酸基の保護基および/またはアミノ基の保護基がハロゲノアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカル

ボニル基である化合物、カルボキシル基の保護基がハロゲノアルキル基、アラルキル基またはベンズヒドリル基である化合物は適当な還元反応に付することによって保護基を除去することができる。そのような還元反応としては保護基がハロゲノアルコキシカルボニル基やハロゲノアルキル基である場合には酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール等の有機溶媒と亜鉛による還元が好適であり、保護基がアラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基である場合には白金、あるいはパラジウム-炭素のような触媒を用いる接触還元反応が好適である。この接触還元反応で使用される溶媒としてはメタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類もしくは酢酸またはこれらの有機溶媒と、水あるいはリン酸、モルホリノプロパンスルホン酸等の緩衝液との混合溶剤が好適である。反応温度としては0°C~100°Cの範囲で行われるが0°C~40°Cが好適である。

また水素圧は常圧あるいは加圧下で行うことができる。

特に、保護基が0-ニトロベンジル基または0-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合にはこれらを光反応によっても除くことができる。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手法によって成績体をとり出すことができる。

なお、前記一般式〔I〕で示される化合物の5位、6位および8位、あるいはR₄がアルキル基である場合の4位、さらに3位側鎖における2'位および4'位の炭素はいずれも不齊炭素である、従って一般式〔I〕で示される化合物には不齊炭素に基く光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体がすべて单一の式で示されているが、これによって本発明の記載の範囲は限定されるものではない。しかしながら、好適には、5位の炭素原子がチエナマイシンと同配位であるR配位を有する(5R, 6S)配位、(5R, 6R)配位の化合物を挙げること

ができる。8位については、好適なものとしてR配位を有する化合物を選択することができる。

また4位についてはアルキル基R₄がX配位である4R配位の化合物を好適なものとして挙げることができる。

さらに2'-置換ピロリジン-4'-イルチオ基についても4種の異性体が存在するがそれらのうちで好適な立体配位としては(2'S, 4'S)配位、(2'R, 4'R)配位の化合物を挙げることができる。

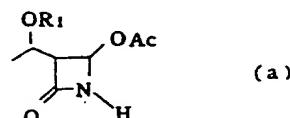
このような配位を有する異性体を製造する場合には、原料化合物〔II〕および/または〔III〕において各々対応する異性体を使用することができる。

原料化合物である化合物〔II〕は既に報告されている種々の方法によって製造することができる。

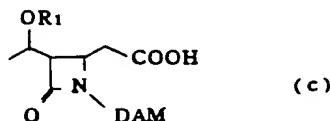
一般式〔II〕でR₄が水素原子である化合物は、例えば次に示すような文献等により該化合物自体が公知であるか、またはそれらに記載の方法

に準じて得ることができる。

- (1) 特開昭55-27169号公報
- (2) ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 第103巻、第6765~6767頁(1981年)
- (3) ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ・バーキン I (J. Chem. Soc., Perkin I) 第964~968頁(1981年)
またテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第2298~2296頁(1982年)に記載されている方法あるいはヨーロッパ公開特許公報第70204号に記載の方法で得られる一般式(a)



[式中、R₁は前述と同じ意味を示し、Acはアセチル基を示す。]



[式中、R₁およびDAMは前述のとおり。]で表わされる化合物より、特開昭57-167964号公報に記載の方法に準じて化合物(I)を得ることができる。

化合物(c)の窒素上のDAM基はセリック・アンモニウム・ナイトレイト (Ceric ammonium nitrate) とアセトニトリル-水等の不活性溶媒中10~80°Cで反応させることにより除去することが可能であり、その場合必要に応じてカルボキシル基の保護、脱保護反応、及び水酸基の保護反応を組合せることもできる。

また、一般式(I)でR₄がアルキル基である化合物は、例えばヘテロサイクルズ (Heterocycles) 第21巻、29頁(1984年)、あるいは特開昭58-26887号公報に記載

で表わされる化合物を原料として、上記文献等(1)~(3)に記載の方法に準じて化合物(I)を合成することができる。

さらにまた、ヨーロッパ公開特許公報第70204号に記載の方法にて得られる一般式(b)

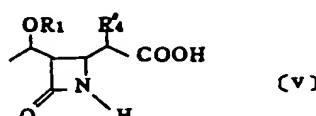


[式中、DAMはジーラーアニシルメチル基を示す。]

で表わされる化合物をアルント・エインスターント (Arndt-Einstert) 反応等の増炭反応に付し、次いでオキシマーキュレーション反応等によりエテニル基を1-ヒドロキシエチル基に変換し、必要に応じてカルボキシル基の保護、脱保護反応および水酸基の保護反応を組合せることによって得られる一般式(c)

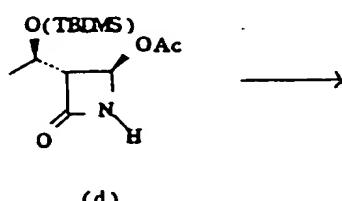
の公知方法により、あるいはその方法に準じて製造することができる。

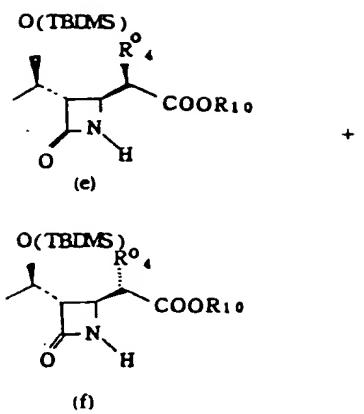
一般式(I)でR₄がアルキル基である化合物の原料化合物となりうる一般式(v)



[式中、R₁は前述と同じ意味を有し、R₄は低級アルキル基を示す。]

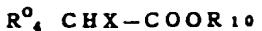
で表わされる化合物は例えば以下のルートで製造することができる。





(式中、 R^0_4 は前述と同じ意味を示し、 R^{10} はカルボキシル基の保護基を示し、TBDSM は t-ブチルジメチルシリル基を示す。) 化合物(e)および(f)はケミカル・アンド・ファーマシューティカル・プレテン (Chem. Pharm. Bull.) 第29巻、第2899~2909頁 (1981年) に記載の ($3R,4R$) -4- アセトキシ-8-[(R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノ

ン(d)を特開昭55-78656号公報に記載の方法、すなわち、塩化ジエチルアルミニウムおよび亜鉛の存在下一般式



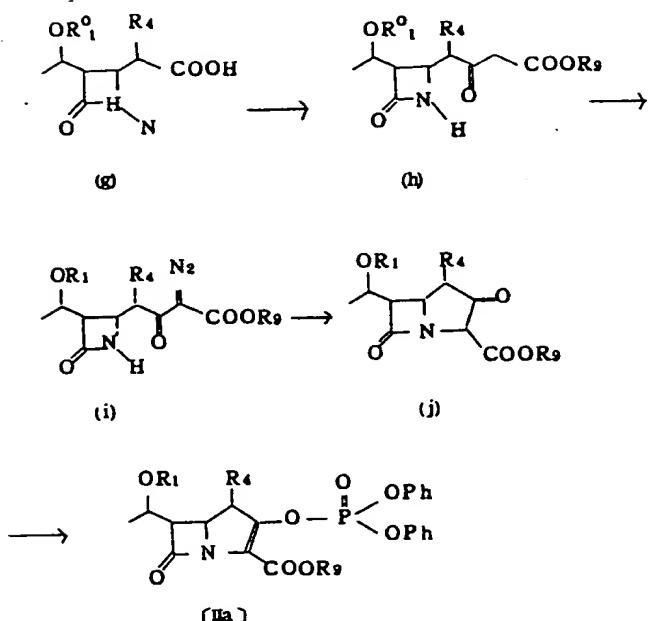
(式中、 R^0_4 および R^{10} は前述と同じ意味を有し、Xはハロゲン原子を示す。)

で表わされるハロゲン脂肪酸エステルとテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素等の溶媒中、あるいはそれらとヘキサンとの混合溶媒中で反応させることにより混合物として得られる。

それぞれの異性体(e)および(f)の分離精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって行うことができる。

化合物(e)および(f)は水酸基、カルボキシル基、あるいは留出原子の保護、脱保護反応を必要に応じ、適宜組合せることによって化合物(I)へ誘導することができる。

原料化合物(I)の製造方法の一例を以下のスキームにて示し、各工程について説明する。



(式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 は前述と同じ意味を

有し、 R^0_1 は水酸基の保護基を示し、Ph はフェニル基を示す。)

先に述べた化合物(I)より特開昭57-167964号公報に記載の反応あるいはヘテロサイクルズ (Heterocycles) 第14巻、第1805~1806頁 (1980年) に記載の反応に準じて化合物(IV)を得ることができる。

さらに化合物(IV)は化合物(III)をテトラヘドロンレターズ第81~84頁 (1980年) に記載されているごとく、例えばカルボキシベンゼンスルホンアジド等のジアゾ化剤と塩基の存在下で反応させることによって得ることができる。

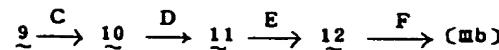
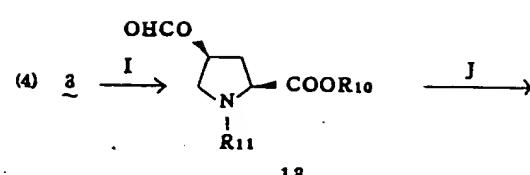
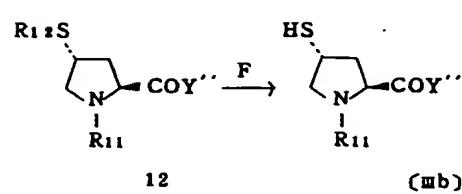
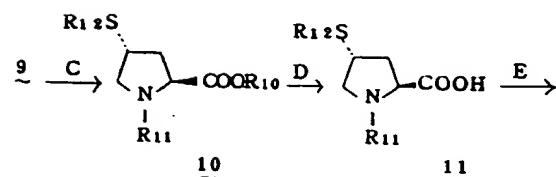
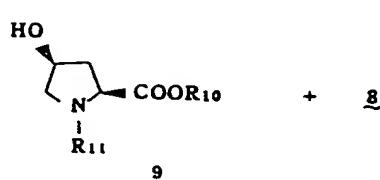
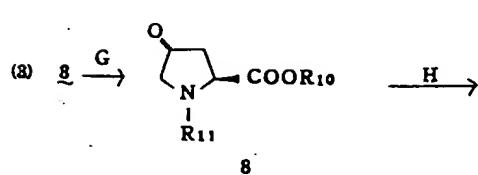
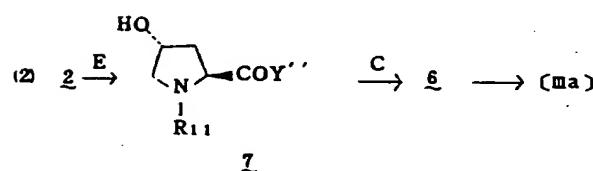
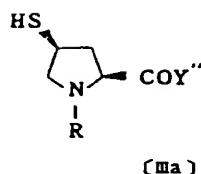
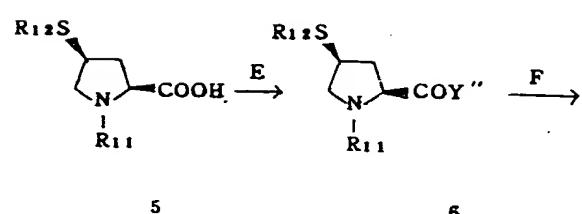
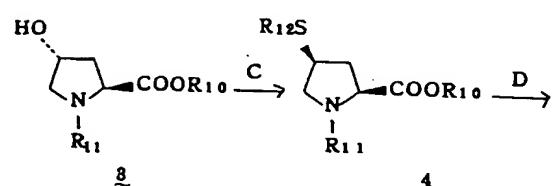
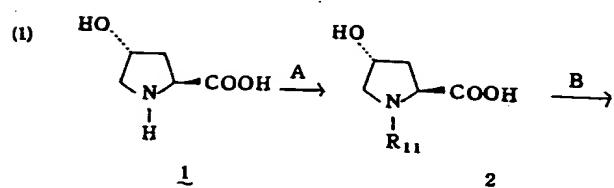
さらに化合物(V)は化合物(IV)をテトラキシアセテートジロジウム等の金属塩触媒の存在下、または光反応によって閉環反応に付すことによって得られる。

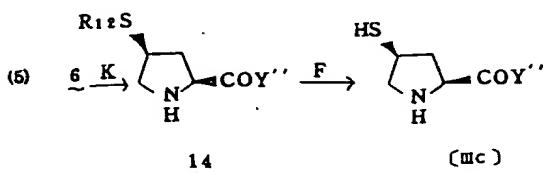
最後に一般式(IIa)で表わされる原料化合物は化合物(V)を不活性溶媒中、塩基の存在下でジフェニルホスホリルクロリドと反応させることによって得ることができる。

通常カルバペネム誘導体の製造にあたっては化合物(i)より原料化合物(IIa)を製造し、そのまま単離することなく各種のメルカプタン類と反応させることによって得ることができるが原料化合物(IIa)を一度単離し、その後メルカプタン誘導体(III)との反応を行い一般式(IV)で表わされる化合物を得ることもできる。

光学活性な反応性エステル、例えば(IIa)を所望する場合には、原料となるターラクタム誘導体(IV)において対応する立体配位を有する異性体を用いることにより、上記反応と同様にして得ることができる。

一方、原料メルカプタン(IV)は各種の方法によって製造することが可能であるが、例えば以下に示す方法によって、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン¹を原料化合物として2'S配位を有するメルカプタン(IVa)、(IVb)、(IVc)を製造することができる。





(式中、Y''はY'の定義よりカルボキシル基の保護基で保護された水酸基および低級アルコキシ基を除いたものと同じ意味を有し、R₁₂は前述と同じ意味を有する。

R₁₁はアミノ基の保護基を示し、R₁₂はチオール基の保護基を示す。)

A工程 一般によく用いられる各種公知のアミノ酸のアミノ基の保護反応によって容易に達成することができ、例えば塩基の存在下でアリールメチルオキシカルボニルクロリド等と反応させる方法、あるいはS-アシリル-4,6-ジメチル-2-メルカブトピリミジン等を用いる方法等を挙げることができる。

アルカリ加水分解、トリフルオロ酢酸、臭化水素酸等を用いる酸による方法、または亜鉛を用いる還元的方法によって行うことができる。

E工程 カルボン酸をアミド基に変換する各種の公知の方法が可能であるが、例えばカルボン酸基をハロゲン化剤、アシル化剤等によって、活性エステル誘導体とし、一般式



(式中、Y''は前述と同じ意味を有する。)で表わされる各種のアミン誘導体と処理する方法によって達成される。

F工程 各種公知のチオール保護基の脱保護法が可能であるが、例えばチオール保護基がアシル基である場合、アルカリ加水分解等の方法によって除去することができる。

B工程 カルボン酸よりエステルを得る各種の公知の方法が可能であるが、例えば塩基の存在下でカルボン酸₂を各種のアルキルハライドあるいはアラルキルハライド等と反応させることにより達成することができる。

C工程 水酸基を保護されたチオール基に変換する各種の公知方法が可能であるが、たとえば水酸基の活性エステル体に誘導後、チオ酢酸、チオ安息香酸、トリチルメルカバタン等の各種のチオ化試薬と塩基存在下で反応させることにより達成することができる。

また本工程はアルコール誘導体をトリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートの存在下に、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、チオ酢酸等のチオ化試薬と反応させても得ることができる。

D工程 エステルをカルボキシル基に変換する各種公知の方法が可能であるが、たとえば

G工程 水酸基をカルボニル基に変換する各種公知の酸化反応が可能であるがたとえばアセトン中クロム酸-硫酸等の酸化反応によって達成することができる。

H工程 カルボニル基を水酸基に変換する各種公知の還元反応が可能であるが、たとえば水素化ホウ素ナトリウム等で処理することにより化合物₃と₃の水酸基の立体が異なる化合物₉の混合物を得ることができる。なお、₃と₉の生成比は条件によって異なるが、それぞれの化合物は再結晶、クロマトグラフィー等の精製により単一化合物として得ることができる。

4位水酸基の異性化は上記GおよびH工程を経て達成することができるが、次に述べるIおよびJ工程を経る方法によっても達成することができる。

I,J工程 アルコール誘導体をトリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートの存在下に、テトラヒドロフラン等

の不活性溶媒中でギ酸と反応させホルミルオキシ誘導体¹⁻⁸とした後、アルカリ加水分解等の方法によりホルミル基を除去することによって達成することができる。

K工程 一般によく用いられる各種公知のアミノ基の脱保護法が可能であるが、例えばトリフルオロ酢酸や臭化水素酸等の酸を用いる方法、亜鉛やリチウム-液体アンモニア等を用いる還元的方法、あるいは接触還元等によって達成することができる。

なお一般式(I)のYが保護もしくは無保護の水酸基、または低級アルコキシル基である場合の原料メルカブタン(IV)は化合物をまたは¹⁰ F工程に付することによって得ることができる。

また2'R体のメルカブタン(IV)の製造にあたっては原料化合物としてシス-4-ヒドロキシー-D-プロリンを用い前述の2'S体の製造法に準じて、すなわち、2'S体の製造で述べた諸反応を組合せることによって製造する

ことができる。

本発明の前記一般式(I)で表わされる新規な α -ラクタム化合物のうちR₁、R₂およびR₃が水素原子である化合物は、スタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミディス、ストレプトコッカス・バイロジエンス、ストレプトコッカス・フェカーリスなどのグラム陽性菌、エシエリキア・コリ、プロテウス・ミラビリス、セラチア・マルセッセンス、シュードモナス・エルギノーサなどのグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対し、すぐれた抗菌活性を有し、抗菌剤として有用な化合物である。さらに、 α -ラクタマース産生菌に対してもすぐれた抗菌活性を有する特徴のある化合物である。またその他の本発明化合物は、上記のような抗菌作用を示す化合物を合成する上で重要な合成中間体である。

また本発明化合物は、各々の化合物によって異なるが、一般的に物理化学的安定性も高く、水への溶解性にもすぐれているということも特

徴として挙げることができる。

本発明化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与あるいは静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与などによる非経口投与があげられる。投与量は症状、年令、体质、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し1日約100～3000mgを1回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

また本発明化合物は必要に応じてZ-7-(L-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプテノイン酸ナトリウム等のジペプチダーゼ阻害剤(特開昭56-81518号公報記載の化合物群)と組合せて投与することができる。

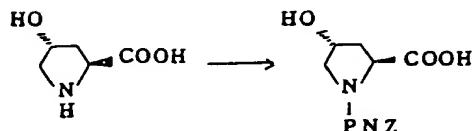
次に実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろこれ

らによって何ら限定されるものではない。

なお以下の実施例および参考例で用いた略号の意味は次のとおりである。

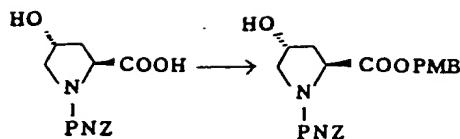
PNZ : p-ニトロベンジルオキシカルボニル基
PMZ : p-メトキシベンジルオキシカルボニル基
PMB : p-メトキシベンジル基
PNB : p-ニトロベンジル基
Ph : フェニル基、Ac : アセチル基
Ms : メタンスルホニル基
tBu : t-ブチル基、Me : メチル基、
Et : エチル基

参考例1-1



トランス-4-ヒドロキシ-L-ブロリン(6.56g)、トリエチルアミン(7.5ml)

考例 1-2



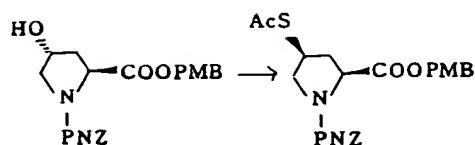
トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン(15.0g)トリエチルアミン(13.5mL)を乾燥ジメチルホルムアミド(150mL)に溶解させ、窒素気流下、p-メトキシベンジルクロリド(12.66mL)を滴下し、70°Cで10時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(500mL)で希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し残渣をエーテルから結晶化し、トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

m.p. 88 ~ 85°C

IR _{max} (cm⁻¹) : 3490, 1785, 1705,

1510, 1340, 1245, 1160

参考例 1-3



トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(8.6g)、トリフェニルホスフィン(7.86g)を乾燥テトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、氷冷、窒素気流下、ジエチルアゾジカルボキシレート(5.22g)の乾燥テトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下しそのまま80分間攪拌した後、チオ酢酸(2.28g)を滴下し、氷冷下1時間、その後室温で8時間攪拌し、反応液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シス-1-

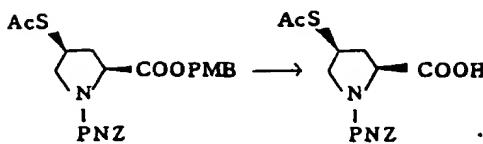
(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 1740(sh), 1715,

1520, 1405, 1348, 1120

NMR δ(CDCl₃) : 2.81(3H,s), 8.79(8H,s), 5.10(2H,s), 5.24(2H,s), 7.49(2H,d,J=9.0Hz), 8.18(2H,d,J=9.0Hz),

参考例 1-4



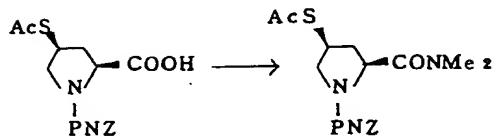
シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(9.76g)、アニソール(4.82g)をトリフロロ

酢酸(3.5 ml)とともに80分室温で搅拌。減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シスー1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオーループロリンを得た。

m.p. 107 ~ 109°C

IR Nujol
max (cm^{-1}) : 1725, 1685,
1660(sh), 1840, 1180,
1110

参考例 1-5



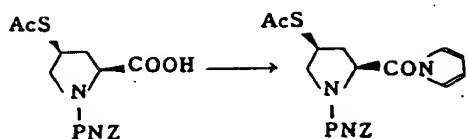
シスー1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオーループロリン(1.80 g)を乾燥テトラヒドロフラン(2 ml)にとかし、ジメチルアミン塩酸塩

樹脂を希HCl、水の順で洗浄し、芒硝乾燥溶媒留去によっても得ることができる。

IR film
max (cm^{-1}) : 1705, 1650, 1515,
1400, 1840, 1105

NMR δ (CDCl_3) : 2.82(8H,s),
2.97(8H,s), 8.11(8H,s),
5.21(2H,s), 8.18(2H,d,
 $J=8.5\text{Hz}$)
 $(\alpha)_D^{20} + 5.21^\circ$ ($c=0.879\text{アセトン}$)

参考例 1-6



シスー1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオーループロリン(2.77 g)を乾燥塩化メチレン(1.5 ml)に溶かし、次いで塩化オキサリル(0.15 ml)

(4.8 ml)、N,N-ジメチルアミノピリジン(7.8 ml)、ジシクロヘキシカルボジイミド(1.52 ml)を順次加え、一夜搅拌した。不溶物を沪去し、沪液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で順次洗净し、芒硝乾燥、溶媒留去し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し(2S, 4S)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ジメチルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

本化合物は原料カルボン酸2.00 gを乾燥塩化メチレン1.8 mlにとかし、ジメチルホルムアミド1滴加え、次に氷冷下にオキザリルクロリド0.12 mlを滴下し、室温1時間搅拌後、溶媒留去。残渣を真空下によく乾燥させた後乾燥テトラヒドロフラン1 mlにとかし氷冷下ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液($\frac{1}{2}\text{M}$)を1.2 ml滴下し、1.5分間そのまま搅拌。

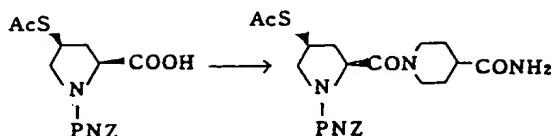
反応液に冰水を加え、 EtOAc 抽出。有

及び触媒量のジメチルホルムアミドを加え室温で1.5時間搅拌した。反応液を溶媒留去し、残渣に乾燥ベンゼンを加え、次いでベンゼン留去し、残存する塩化オキサリルを除去した。一方、ピロール(5.1 ml)を乾燥テトラヒドロフラン(2 ml)に溶かし窒素気流下氷冷で1.60 mmol/mlのローブルリチウムヘキサン溶液(0.47 ml)を加え、そのまま40分間搅拌した。これを先に述べた反応残渣を乾燥テトラヒドロフラン(2 ml)に溶かした溶液に窒素気流下氷冷で加え、10分間搅拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(1-ピロリル)カルボニル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR max (CHCl_3 , cm^{-1}) : 1710, 1525, 1345,
1278, 1120

NMR δ (CDCl₃) : 2.88 (8H, s), 5.28 (2H, s)
6.85 (2H, d, J=2Hz),
7.51 (2H, d, J=9Hz)

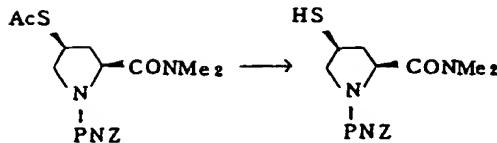
参考例 1-7



(2S, 4S)-1-p-nitrobenzyl-2-acetylthiopyridine-1-carboxylic acid reacts with 4-acetylthiobutyl isocyanide (368 mg) in dried pyridine (8 mL). After stirring for 1.5 hours, 0.3 mL of acetic anhydride and a small amount of p-toluenesulfonic acid are added. The mixture is stirred for 1.5 hours, then dried over anhydrous benzene, and the residue is purified by column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate = 10:1) to yield (2S, 4S)-1-p-nitrobenzyl-2-(4-acetylthiobutyl)pyridine-1-carboxamide (128 mg).

5.21 (2H, s), 5.93 (2H, s)
7.52 (2H, d, J=9Hz),
8.22 (2H, d, J=7Hz)

参考例 1-8



(2S, 4S)-1-(p-nitrobenzyl)-2-(dimethylamino)pyridine-1-carboxylic acid reacts with thiophosgene (40 mg) in methanol (4 mL) and NaOH (0.1 mL) for 1.5 hours. After addition of HCl (0.11 mL) and vacuum concentration, the residue is extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and purified by column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate = 10:1) to yield (2S, 4S)-1-(p-nitrobenzyl)-2-(dimethylamino)pyridine-1-thione (110 mg).

テトラヒドロフラン (8 mL) に溶かし、次いでピストリメチルシリルアセトアミド (0.26 mL) を加え、窒素気流中 8 時間攪拌した。

次いでトリエチルアミン (101 mL) を加え、これに窒素気流中水冷で先に述べた反応残液を乾燥テトラヒドロフラン (8 mL) に溶かし、溶液を加え、氷冷中 1.5 分間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、食塩水洗、希塩酸水洗、食塩水洗、重そう水洗、食塩水洗し、ボウ硝乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S, 4S)-1-p-nitrobenzyl-2-(4-carbamoylbutyl)pyridine-1-carboxylic acidを得た。

IR ν _{max} (cm⁻¹) : 3440, 1695,
1655, 1525, 1350,
1120

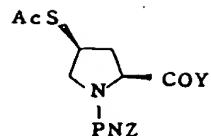
NMR δ (CDCl₃) : 2.35 (3H, s),

カルバモイル-4-メルカブトピロリジンを得た。

IR ν _{max} (cm⁻¹) : 1705, 1650, 1515,
1400, 1340, 1165, 1105

NMR δ (CDCl₃) : 1.90 (1H, d, J=8Hz),
2.97 (3H, s), 3.08 (3H, s),
5.19 (2H, s),
7.48 (2H, d, J=9Hz),
8.15 (2H, d, J=9Hz)

以下参考例 1-5 と同様にして各々対応するアミンを用いて以下のチオアセテートを得た。



参考例 <i>n</i>	Y	物性
1 - 9	-N(C ₂ H ₅) ₂	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 1700.1660(sh).1520.1405.1845.1115
1 - 10	-N(CH ₃)CH ₂	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 3800.1695.1655.1525.1415.1348. 1265.1105 NMR δ (CDCl ₃) : 1.18 (8H, d, J=6Hz), 1.15 (8H, d, J=6Hz), 2.84 (8H, s), 5.26 (2H, s), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 8.21 (2H, d, J=9Hz)
1 - 11	-N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 1700.1652.1518.1400.1842.1110

参考例 <i>n</i>	Y	物性
1 - 12	-N(H)CH ₂ CONH ₂	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 3320.1680.1520.1480.1405.1845.1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.32 (8H, s), 5.17 (2H, br, s), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 8.10 (2H, d, J=9Hz) m.p. 168 - 167°C
1 - 13	-N(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₃	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 3400(br).1685.1640(sh).1517.1408.1842. 1212.1115 NMR δ (CDCl ₃) : 2.82 (8H, s), 2.97 (8H, s), 5.20 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 8.19 (2H, d, J=9Hz)
1 - 14	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 1710.1660.1525.1400.1845.1265.1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.28 (8H, s), 2.80 (6H, s), 2.50 (8H, s), 5.17 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)
1 - 15	-N(CH ₃) ₂ Ph	IR ν_{max}^{neat} (cm ⁻¹) : 3320.1700.1660.1520.1405.1845.1220. 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.88 (8H, s), 2.98 (8H, s), 5.28 (2H, s), 7.27 (5H, br, s)

参考例	Y	物性
1-16	-N	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1650, 1525, 1425, 1345, 1245, 1025, 962 NMR δ (CDCl ₃) : 1.58 (6H, m), 2.82 (8H, s), 5.22 (2H, s)
1-17	-N	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1655, 1520, 1430, 1400, 1345, 1115 NMR δ (CDCl ₃) : 2.81 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz)
1-18	-N N-CH ₃	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1650 (sh), 1520, 1435, 1340, 1290, 1285, 1110, 1000
1-19	-N CH ₃ n-C ₄ H ₉	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1650, 1520, 1350, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.83 (8H, s), 4.68 (1H, t, J=8Hz), 5.19 (2H, s), 8.18 (2H, d, J=8Hz)
1-20	-N CH ₂ - H	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3820, 1700, 1660, 1170, 1110 m.p. 147-149°C

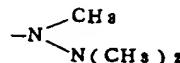
参考例	Y	物性
1-21	-N CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOPNB H	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1705, 1690, 1520, 1345, 1160, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.92 (8H, s), 5.22 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz)
1-22	-N CH ₂ CONHCH ₃ H	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3310, 1710, 1685, 1520, 1170, 1120 m.p. 200-206°C
1-23	-N CH ₂ CON(CH ₃) ₂ H	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3400, 1700, 1665, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.88 (8H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.20 (2H, d, J=9Hz)
1-24	-N CHCONH ₂ CH ₃ H	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3400, 3300, 3220, 1700, 1655, 1180, 1110 m.p. 203-209°C
1-25	-N CHCONHCH ₃ CH ₃ H	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1740, 1700, 1650, 1520, 1180 m.p. 185-188°C

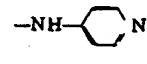
参考例	Y	物性
1-26		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3350, 3280, 1695, 1525, 1410, 1350 NMR δ (CDCl ₃) : 2.37 (3H, s), 3.23 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.27 (2H, d, J=9Hz)
1-27		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl3}} (\text{cm}^{-1})$: 3350, 1690, 1660, 1520, 1340, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.36 (3H, s), 3.21 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.98 (1H, br, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.25 (2H, d, J=9Hz)
1-28		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl3}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1650, 1520, 1340, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.88 (3H, s), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 8.20 (2H, d, J=8Hz)
1-29		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1695, 1655, 1525, 1427, 1342, 1250, 1110, 1065, 955 NMR δ (CDCl ₃) : 2.32 (8H, s), 5.21 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)

参考例	Y	物性
1-30		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl3}} (\text{cm}^{-1})$: 3400, 1700, 1520, 1440, 1345, 1115 NMR δ (CDCl ₃) : 2.33 (3H, s), 8.20 (2H, d, J=9Hz) m.p. 150 - 151°C
1-31		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl3}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1700, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.33 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 8.58 (1H, d, J=8Hz), 9.50 (1H, br, s)
1-32		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1705, 1655, 1520, 1480, 1400, 1342, 1112 NMR δ (CDCl ₃) : 2.33 (8H, s), 5.20 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=8.5Hz), 8.17 (2H, d, J=8.5Hz)
1-33		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl3}} (\text{cm}^{-1})$: 1705, 1660, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.35 (8H, s), 5.23 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=9Hz)

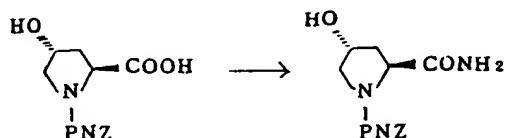
参考例	Y	物性
1-84	-N	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1705, 1640, 1516, 1430, 1400, 1342, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.81 (3H, s), 4.03 (2H, dd, J=6および8Hz), 4.58 (1H, t, J=8Hz), 5.19 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz)
1-85	CONH ₂	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3430, 1700, 1640, 1345, 1245, 1120 m.p. 173 - 175°C
1-86	-N-OH	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 3400, 1700, 1650, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.33 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz)
1-87	-N	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1640, 1520, 1400, 1335, 1100 NMR δ (CDCl ₃) : 2.33 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.20 (2H, d, J=9Hz)

参考例	Y	物性
1-88	CH ₃ -N CH ₃	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1640, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.35 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 8.23 (2H, d, J=9Hz)
1-89	-N=NMe ₂ NMe ₂	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1610, 1520, 1400, 1350, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.33 (3H, s), 2.87 (6H, s), 2.95 (6H, s), 5.25 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 8.22 (2H, d, J=9Hz)
1-40	-N=NH ₂ NH ₂	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 3850, 1705, 1610, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 8.15 (2H, d, J=8Hz)
1-41	-OCH ₃	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 1750, 1705, 1690, 1528, 1441, 1352, 1226, 1170, 1114 m.p. 92 - 98.5°C

参考例 4	Y	物性
1-42	-OC ₂ H ₅	IR ν _{max} ^{Nujol (cm⁻¹)} : 1748, 1712, 1692, 1524, 1440, 1848, 1223, 1200 m.p. 80 - 81.5°C
1-43	-NNNH ₂	IR ν _{max} ^{Nujol (cm⁻¹)} : 3200, 1720, 1615, 1520, 1850, 1125 m.p. 208 - 218°C
1-44	-NHN(CH ₃) ₂	IR ν _{max} ^{Nujol (cm⁻¹)} : 3200, 1710, 1660, 1520, 1840, 1175 m.p. 158 - 159°C
1-45		IR ν _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1715, 1670, 1520, 1840, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.82 (3H, s), 5.18 (2H, s)
1-46	-NHOPNB	IR ν _{max} ^{Nujol (cm⁻¹)} : 3200, 1780, 1700, 1680, 1520, 1840, 1120 m.p. 166 - 167°C

参考例 5	Y	物性
1-47	-NHOCH ₃	IR ν _{max} ^{Nujol (cm⁻¹)} : 3240, 1705, 1690, 1520, 1340, 1175 m.p. 178 - 179°C
1-48		IR ν _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1695, 1595, 1520, 1340, 1180, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.84 (8H, s), 5.31 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=6Hz), 8.48 (2H, d, J=6Hz)
1-49		IR ν _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1695, 1600, 1520, 1340, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.84 (4H, s), 2.89 (8H, s), 5.18 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.21 (2H, d, J=8.5Hz)

参考例 2-1



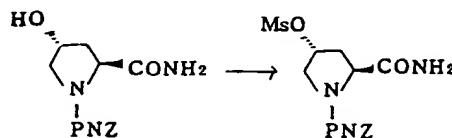
トランスー1ー(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ー4ーヒドロキシーハーブロリン 3.10 g、トリエチルアミン 1.10 g を乾燥テトラヒドロフラン 4.0 mL に溶解させ、-25°C ~ -85°C でクロロギ酸エチル 1.20 g の乾燥テトラヒドロフラン 1.0 mL 溶液を滴下し、そのまま 50 分攪拌後 -25°C ~ -40°C で濃アンモニア水 1.0 mL を滴下した。徐々に室温まで昇温しさらに 1 時間攪拌後減圧下に反応液を濃縮した。残渣に水 2.0 mL とエーテル 5.0 mL を加え氷冷後得られる白色結晶を戻り取し、冷水と冷エーテルで順次洗浄後減圧乾燥してトランスー1ー(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ー4ーヒドロキシ

ハーブロリンアミドを得た。

m.p. 168.3 ~ 164.0°C

IR $\text{Nujol}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 3460, 3370, 3200,
1687, 1640, 1621,
1539, 1341, 1180,
1078

参考例 2-2



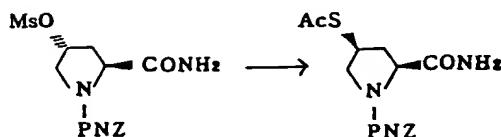
トランスー1ー(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ー4ーヒドロキシーハーブロリンアミド 2.32 g、トリエチルアミン 1.67 g の乾燥テトラヒドロフラン 4.0 mL 懸濁液に室温でメタンスルホニルクロライド 1.89 g の乾燥テトラヒドロフラン 1.0 mL 溶液を滴下し、1 時間攪拌後反応液を減圧下に

濃縮した。残渣に水 8.0 mL とエーテル 8.0 mL を加え氷冷後得られる白色結晶を戻り取し、冷水及び冷エーテルで順次洗浄後減圧乾燥してトランスー1ー(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ー4ーメタンスルホニルオキシーハーブロリンアミドを得た。

m.p. 149.5 ~ 151°C

IR $\text{Nujol}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 3400, 3225,
1715, 1675, 1520,
1840, 1170, 1135

参考例 2-3



50% 水素化ナトリウム 8.74 g の乾燥ジメチルホルムアミド 1.8 mL 懸濁液に窒素気流下チオ酢酸 6.42 g の乾燥ジメチルホルムア

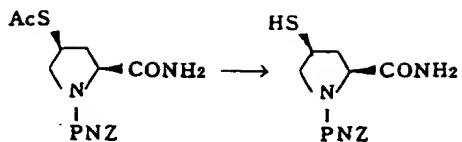
ミド 1.4 mL 溶液を加え、室温で 25 分間攪拌し、この溶液にヨウ化ナトリウム 9.75 g を加え次いでトランスー1ー(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ー4ーメタンスルホニルオキシーハーブロリンアミド 2.52 g の乾燥ジメチルホルムアミド 1.2 mL 溶液を加え 70°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を冷食塩水にあけベンゼン抽出、抽出液を 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液及び食塩水で順次洗浄、芒硝乾燥、溶媒留去し、得られる粗結晶をテトラヒドロフランとベンゼンの混合溶媒で加温洗浄してシスー1ー(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ー4ーチオアセトキシーハーブロリンアミドを得た。

m.p. 168.5 ~ 169.5°C

IR $\text{Nujol}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 3350, 3180, 1715,
1690, 1688, 1510, 1380,
1100

$[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (c = 0.334, DMF)

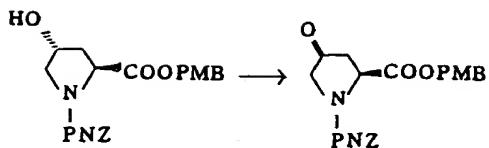
参考例 2 - 4



(2S,4S)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-カルバモイル-4-アセチルチオピロリジン(950mg)をメタノール(95ml)にとかし、アルゴン気流中1N-水酸化ナトリウム水溶液(2.59ml)を室温で加えそのまま15分間攪拌した。反応液に1N-塩酸水溶液(2.59ml)を加え、中和し、減圧下、メタノールを留去し、析出した結晶を汎取、水洗することにより(2S,4S)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-カルバモイル-4-メルカブトピロリジンを得た。

m.p. 158~162°C

参考例 3 - 1



オキザリルクロリド(0.2ml)の乾燥塩化メチレン(5ml)溶液に-60~-70°Cでジメチルスルホキシド(0.85ml)の乾燥塩化メチレン溶液(1ml)を滴下し、10分後、トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(860mg)の乾燥塩化メチレン溶液(1.0ml)を-50°C以下で滴下し、15分間攪拌した。次にトリエチルアミン(1.01g)を滴下し、室温まで加温、塩化メチレンで希釈し、希塩酸水で洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)

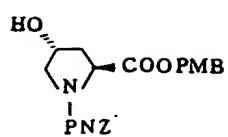
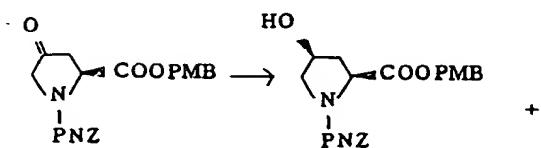
(75)

-4-オキソ-L-プロリン p-メトキシベンジルエステル

IR film (cm^{-1}) : 1762, 1740, 1710, 1512, 1845, 1245, 1155

NMR δ (CDCl_3) : 3.78(8H,s), 3.95(2H,s), 5.08(2H,s), 6.85(2H,d,J=9Hz), 8.12(2H,d,J=9Hz)

参考例 3 - 2

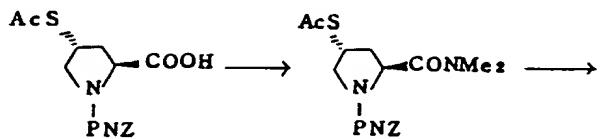


1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-オキソ-L-プロリン p-メトキシベンジルエステル(650mg)をエタノール(4.5ml)にとかし、室温で、水素化ホウ素ナトリウム(86ml)を2回にわけて加える。30分後、30°C以下で減圧濃縮し、濃縮液を酢酸エチルで希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン p-メトキシベンジルエステル(450mg)とトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン p-メトキシベンジルエステル(190mg)を得た。

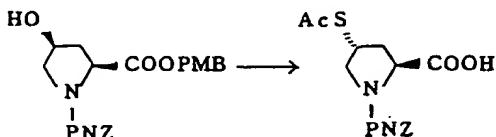
トランス体：IR,NMRは参考例1-2の化合物のスペクトルデータと一致した。

シス体：IR film (cm^{-1}) : 3400(br), 1725, 1515, 1405, 1350,

1250, 1170, 1120
 NMR δ (CDCl₃) : 8.78 (3H, s),
 5.08 (2H, s), 6.82 (2H, d,
 J=9Hz), 8.12 (2H, d, J=9Hz)

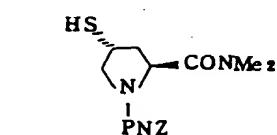


参考例 8-8



シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-1-プロリン p-メトキシベンジルエステル (610mg) を用いて、参考例 1-8 及び 1-4 と同様の方法によりトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4-アセチルチオ-1-プロリンを得た。

参考例 8-4



a) トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4-アセチルチオ-1-プロリン (180mg) を用い、参考例 1-8 と同様の方法により [2S, 4R]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2-ジメチルカルバモイル-4-アセチルチオビロリジン (100mg) を得た。

IR _{max}^{neat} (cm⁻¹) : 1700, 1655, 1515,
 1400, 1340, 1115

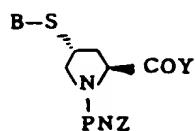
(d)_D⁸⁰ +32.8° (c = 0.875, アセトン)

b) 上記 a) で得たチオアセテート誘導体 (80mg) を参考例 1-8 と同様の方法により [2S, 4R]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2-ジメチルカルバモイル-4-メルカブトビロリジンを得た。

IR _{max}^{film} (cm⁻¹) : 1700, 1650, 1510,
 1420, 1400, 1340, 1120

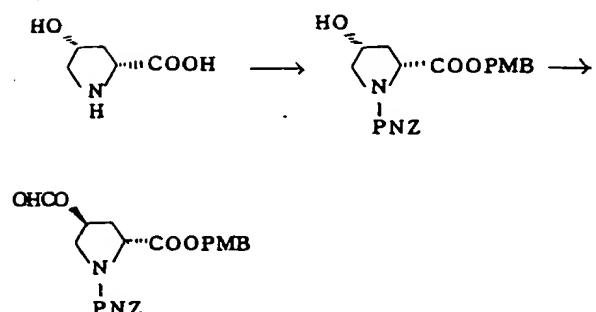
NMR δ (CDCl₃) : 1.77 (1H, d, J=7Hz),
 2.97 (8H, s), 3.16 (8H, s),
 5.22 (2H, s),
 8.16 (2H, d, J=8.5Hz)

以下参考例 8-4 と同様にして各々対応するアミンを用いて以下のチオアセテートおよびメルカブタンを得た。



考例番	B	Y	物 性
8-5	Ac	NH ₂	IR _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 3800(br)、1700(sh)、1685.1512.1430.1400 1345.1175.1116 (α) _D ²⁰ + 7.36° (c = 0.625, アセトン)
	H	NH ₂	IR _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1700.1685.1515.1485.1400.1842.1118 NMR δ (CDCl ₃) : 2.26(1H,d,J=7Hz)、5.22(2H,s)、 8.11(2H,d,J=8.5Hz)
8-6	Ac		IR _{max} ^{B (cm⁻¹)} : 1705.1645.1517.1485.1400.1340.1115 NMR δ (CDCl ₃) : 2.88(3H,s)、5.22(2H,s)、 8.16(2H,d,J=9Hz)
	H		IR _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1705.1640.1515.1480.1110

参考例4-1

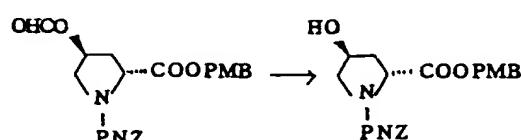


シス-4-ヒドロキシ-D-ブロリンより
参考例1-1および1-2と同様の方法によ
り得たシス-1-p-ニトロベンジルオキシ
カルボニル-4-ヒドロキシ-D-ブロリン
-p-メトキシベンジルエステル(166mg)
と、トリフェニルホスフィン(202mg)を
乾燥テトラヒドロフラン(1.5ml)にとかし、
次にギ酸(27mg)を加えた。さらにジエチ
ルアゾジカルボキシレート(184mg)を室
温窒素気流下で加え、30分攪拌後、溶媒留

去。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで
精製し、トランス-1-p-ニトロベンジル
オキシカルボニル-4-ホルミルオキシ-D
-ブロリン-p-メトキシベンジルエステル
を得た。

IR _{max}^{film (cm⁻¹)} : 1720. 1515. 1402.
1342. 1245. 1165. 1120
NMR δ (CDCl₃) : 3.76(8H,s),
4.50(2H,t,J=8Hz),
5.08(2H,s),
5.15(2H,ABq,J=16Hz),
5.41(1H,m), 7.97(1H,s)

参考例4-2



トランス-1-p-ニトロベンジルオキシ

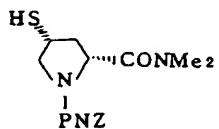
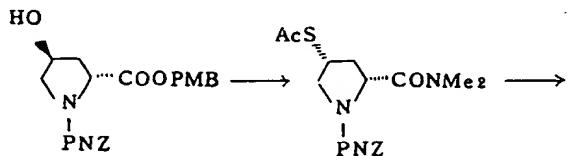
カルボニル-4-ホルミルオキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(215 μ)をテトラヒドロフラン(1.1ml)にとかし、1N-NaOH水0.93mlを加え、10分攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄。芒硝乾燥後溶媒留去。残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$: 3425(br)、1785、
1705. 1510. 1400. 1340.
1240. 1162

NMR δ (CDCl₃) : 2.88(2H,m)、
3.58(2H,d,J=8.5Hz)、
3.78(3H,s)、5.03(2H,s)、
5.07(2H,ABq,J=18Hz)、
6.78(2H,d,J=9Hz)、
6.77(2H,d,J=9Hz)、

8.00(2H,d,J=8.5Hz)、
8.07(2H,d,J=8.5Hz)

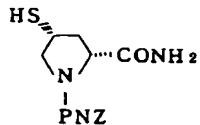
参考例4-3



a) トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(110 μ)を用い、参考例1-8・1-4および1-5と同様の方法により(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-メルカブトピロリジンを得た。

メチルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$: 1705. 1660. 1515.
1485. 1340. 1115
(α)_D²⁰ -7.88° (c=0.210, アセトン)



b) 上記a)で得たチオアセテート誘導体(42 μ)を用い参考例1-8と同様の方法により(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-メルカブトピロリジンを得た。

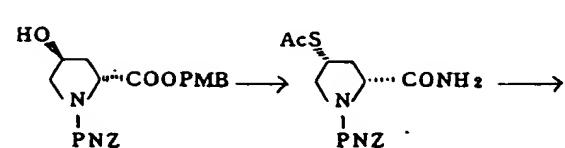
IR $_{\text{max}}^{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$: 1710. 1660. 1525.
1440. 1347. 1180. 1122

a) トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(110 μ)を用い、参考例1-8・1-4および2-1と同様の方法により(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルバモイル-4-アセチルチオピロリジン4.0 μ を得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$: 1685. 1515. 1400.
1340. 1110

(α)_D²⁰ +8.9.6° (c=0.293, DMF)

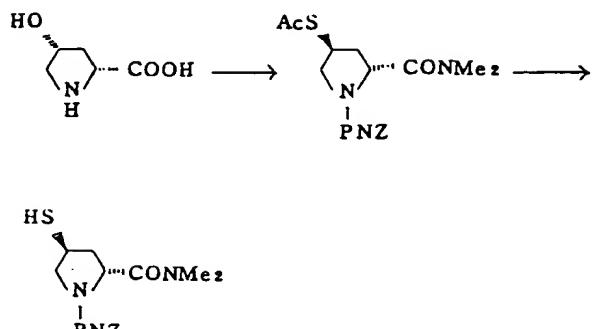
b) 上記a)で得たチオアセテート誘導体(40 μ)を用い参考例1-8と同様の方法により、(2R,4R)-1-p-ニトロベン



シルオキシカルボニル-2-カルバモイル
-4-メルカブトピロリジンを得た。

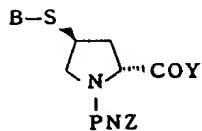
IR _{max} (cm⁻¹) : 3200, 1710,
1655, 1512, 1340,
1115

参考例 5-1



- a) シス-4-ヒドロキシ-D-プロリン
(300%)より参考例1-1, 1-2,
1-3, 1-4および1-5と同様の方法

およびメルカブタンを得た。



により(2R, 4S)-1-(p-ニトロ
ベンジルオキシカルボニル)-2-ジメチ
ルカルバモイル-4-アセチルチオピロリ
ジン(45%)を得た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 1700, 1650, 1520,
1400, 1345, 1120

(α)_D²⁰ -29.6° (c = 0.215, アセトン)

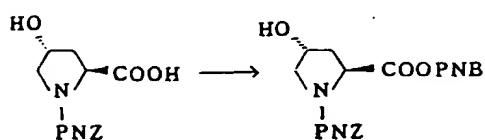
- b) 上記a)で得たチオアセテート誘導体(30%)を参考例1-8と同様の方法により
(2R, 4S)-1-(p-ニトロベンジ
ルオキシカルボニル)-2-ジメチルカル
バモイル-4-メルカブトピロリジンを得
た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 1710, 1655, 1520,
1480, 1405, 1347,
1122

以下参考例5-1と同様にして各々対応す
るアミンを用いて、以下のチオアセテートお

参考例番	B	Y	物性
5-2	Ac	NH ₂	IR _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1705(sh), 1685, 1520, 1425, 1402, 1342, 1122 [α] _D ²⁰ -6.92° (c = 0.665, アセトン)
	H	NH ₂	IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹) : 1695(sh), 1682, 1515, 1395, 1340, 1115
5-8	Ac		IR _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1695, 1635, 1515, 1430, 1395, 1340, 1115
	H		IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹) : 1700, 1640, 1520, 1422, 1345, 1120
6-4	Ac		IR _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1700, 1655, 1620, 1605, 1520, 1340, 1115. NMR δ (CDCl ₃) : 2.83 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz) 8.21 (2H, d, J=8.5 Hz) [α] _D ²⁰ -21° (c = 0.25, アセトン)
	H		IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹) : 1705, 1660, 1525, 1340, 1120

参考例 6-1



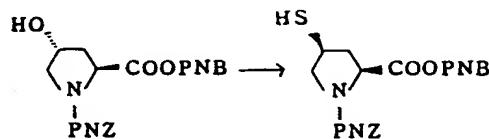
トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン (500mg) と p-ニトロベンジルプロミド (383mg) を用い、参考例 1-2 と同様の方法によりトランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹) : 3380(br), 1750, 1705, 1520, 1425, 1400, 1342, 1160

NMR δ (CDCl₃) : 2.20 (8H, m), 8.67 (2H, d, J=8Hz), 4.60 (2H, t, J=8Hz),

5.15 (2H, s), 5.28 (2H, ABq),
7.47 (4H, d, J=8.5 Hz),
8.15 (4H, d, J=8.5 Hz)

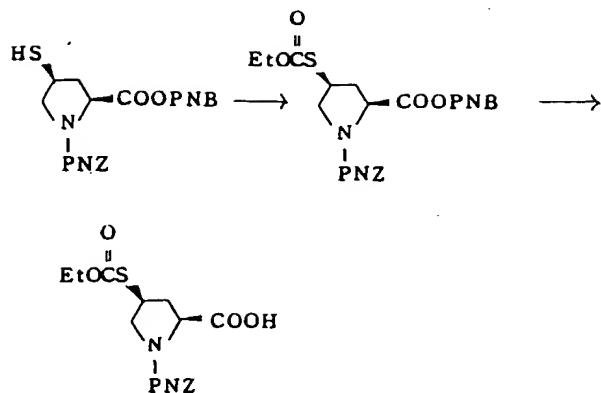
参考例 6-2



トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステルを参考例 1-1 および 1-2 と同様の方法によりシス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メルカブト-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹) : 1700, 1685, 1600, 1510, 1480, 1400, 1340, 1105

参考例 6-3



a) シス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルチオ-4-メルカブト-レーブロリン-p-ニトロベンジルエステル(115%)を乾燥テトラヒドロフラン(3ml)にとかし、トリエチルアミン(30%)を加えた後、氷冷下クロルギ酸エチル(28.5%)を滴下し、10分間搅拌後、酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で順次洗浄し、芒硝乾燥。溶媒留去し、シス-1-p-ニトロベ

ンジルオキシカルボニル-4-エトキシカルボニルチオ-レーブロリン-p-ニトロベンジルエステル(133%)を得た。

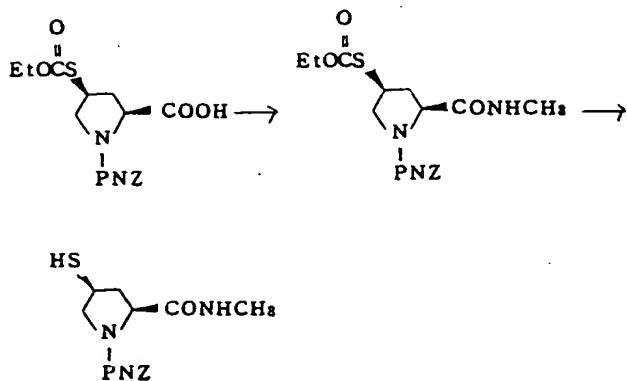
IR _{max} (cm⁻¹) : 1755, 1710, 1610,
1525, 1405, 1350,
1160, 1015, 850

b) 上記a)で得たエステル誘導体(138%)をテトラヒドロフラン-水(1:1)混液(5ml)にとかし、1N-NaOH水(0.26ml)を加え、室温で2.5時間搅拌後、1N-HCl(0.3ml)加え、酢酸エチルで抽出水洗、芒硝乾燥後、溶媒留去。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しシス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-エトキシカルボニルチオ-レーブロリンを得た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 1700, 1520, 1400,
1340, 1165, 1145

NMR δ (CDCl₃) : 1.30 (3H, t, J=7Hz),
4.28 (2H, q, J=7Hz),
5.24 (2H, s),
7.50 (2H, d, J=9Hz),
8.17 (2H, d, J=9Hz)

参考例 6-4



a) シス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルチオ-4-エトキシカルボニルチオ-レーブロリン(72%)を乾燥テトラヒド

ロフラン(8ml)にとかし、トリエチルアミン(40%)を加えた後、氷冷下、クロルギ酸エチル(41%)を滴下し、15分搅拌後、メチルアミン(40%)水溶液(1.5ml)を滴下し、更に15分搅拌。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で洗浄し芒硝乾燥。溶媒留去し(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルカルバモイル-4-エトキシカルボニルチオピロリジンを得た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 3290, 1705,
1660, 1520, 1425,
1405, 1345, 1180,
1160

NMR δ (CDCl₃) : 1.80 (3H, t, J=8Hz),
2.80 (8H, d, J=5Hz),
4.27 (2H, q, J=8Hz),
5.22 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=9Hz),
8.18 (2H, d, J=9Hz)

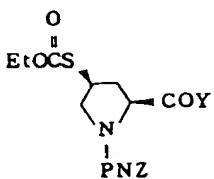
5.22(2H, s),
7.48(2H, d, J=9Hz),
8.18(2H, d, J=9Hz)

b) 上記a)で得たメチルカルバモイル誘導体(8.2g)をメタノール・水(1:1)混液(4ml)にとかし、1N-NaOH 0.25mlを加えて、室温、30分攪拌後、1N-HCl 0.27mlを加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、芒硝乾燥後溶媒留去し[2S, 4S]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルカルバモイル-4-メルカブトピロリジンを得た。

IR _{max}^{Nujol} (cm⁻¹) : 3280, 1710,
1650, 1510, 1340, 1165

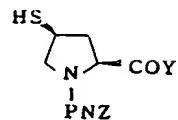
NMR δ (CDCl₃) : 2.79(3H, d, J=5Hz),
4.27(2H, t, J=8Hz),
5.28(2H, s),
7.50(2H, d, J=9Hz),
8.20(2H, d, J=9Hz)

以下参考例6-4 a)と同様にして各々対応するアミンを用いて、以下のチオカーボネットを得た。



参考例番	Y	物性
6-5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{N}-\text{H} \end{array}$	IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 3350, 1705, 1520, 1405, 1345, 1170, 1150 NMR δ (CDCl ₃) : 1.27(8H, t, J=7Hz), 4.23(2H, q, J=7Hz), 5.18(2H, s), 7.44(2H, d, J=9Hz), 8.18(2H, d, J=9Hz)
6-6	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Me} \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1710, 1520, 1400, 1345, 1170, 1148 NMR δ (CDCl ₃) : 1.28(8H, t, J=7Hz), 2.19(6H, s), 4.24(2H, q, J=7Hz), 5.20(2H, s), 7.47(2H, d, J=9Hz), 8.18(2H, d, J=9Hz)

以下参考例 1 - 8 あるいは 6 - 4 (b) と同様
にして以下のメルカプタンを得た。



参考例番	Y	物性
7-1	$-N\begin{matrix} \diagdown \\ C_2H_5 \end{matrix}\begin{matrix} \diagup \\ C_2H_5 \end{matrix}$	IR, $\nu_{max}^{neat} (cm^{-1})$: 1705, 1640, 1520, 1480, 1400, 1845, 1105
7-2	$-N\begin{matrix} \diagdown \\ CH \end{matrix}\begin{matrix} \diagup \\ CH_2 \\ H \end{matrix}$	IR, $\nu_{max}^{neat} (cm^{-1})$: 3290, 1710, 1650, 1520, 1408, 1840
7-3	$-N\begin{matrix} \diagdown \\ CH_2=CH_2 \\ H \end{matrix}$	IR, $\nu_{max}^{neat} (cm^{-1})$: 3290, 1717, 1660, 1520, 1410, 1850
7-4	$-N\begin{matrix} \diagdown \\ CH_2CONH_2 \\ H \end{matrix}$	IR, $\nu_{max}^{Nujol} (cm^{-1})$: 3420, 3300, 1700(sh), 1675, 1640, 1510, 1840
7-5	$-N\begin{matrix} \diagdown \\ CH_2CH_2OH \\ H \end{matrix}$	IR, $\nu_{max}^{Nujol} (cm^{-1})$: 3270, 1710, 1650, 1505, 1840 NMR δ (CDCl ₃) : 5.20 (2H, s), 7.49 (2H, q, J=8.5Hz) 8.16 (2H, d, J=8.5Hz)

参考例	Y	物性
7-6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3400, 1690, 1640, 1515, 1405, 1345
7-7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})_2 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1705, 1650, 1515, 1400, 1340
7-8	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1645, 1520, 1440, 1345, 1245, 1025
7-9	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1655, 1520, 1480, 1405, 1342, 1112
7-10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{n-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1650, 1520, 1405, 1345, 1205
7-11	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1725, 1660, 1520, 1345, 1110
7-12	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOPNB} \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3280, 1730(sh), 1710, 1645, 1510, 1340

参考例	Y	物性
7-13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3320, 1725, 1640, 1520, 1405, 1345
7-14	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$	NMR δ (CDCl_3) : 1.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.96(8H, s), 2.98(8H, s) 4.83(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.24(2H, s), 7.48(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J=9\text{Hz}$)
7-15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCONH}_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1700, 1680, 1655, 1520, 1345
7-16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCONHCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3310, 1722, 1650, 1525, 1350
7-17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3325, 1710, 1640, 1520, 1345
7-18	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3350(br), 1690, 1660(sh), 1520, 1405, 1345

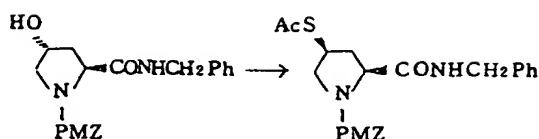
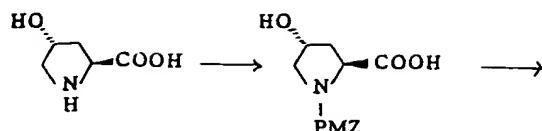
参考例	Y	物性
7-19		IR, ν_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 3370, 1700, 1665, 1525, 1410, 1350
7-20		IR, ν_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 3500, 1710, 1660, 1520, 1405, 1345
7-21		IR, ν_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 3245, 1700, 1645, 1520, 1840, 1190, 1165, 1107, 1065, 950, 850
7-22		IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}) : 3410, 1710, 1525, 1440, 1345, 1305
7-23		IR, ν_{max}^{Nujol} (cm^{-1}) : 3250, 1710, 1670, 1525, 1845, 1175
7-24		IR, ν_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 1710, 1650, 1518, 1485, 1400, 1345, 1170, 1110
7-25		IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}) : 1710, 1660, 1520, 1345, 1170, 1110

参考例	Y	物性
7-26		IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}) : 1720, 1525, 1470, 1340, 1170, 1110
7-27		IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}) : 3470(br), 1700, 1640, 1520, 1340, 1120
7-28		IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}) : 3420(br), 1700, 1645, 1520, 1340, 1165
7-29		IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}) : 1710, 1640, 1525, 1345, 1170, 1015
7-30		NMR δ (CDCl_3) : 1.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.25(2H, s), 7.52(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.21(2H, d, $J=9\text{Hz}$)
7-31		IR, ν_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 1705, 1600, 1520, 1400, 1340, 1160

参考例 6	Y	物性
7-32		IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 3420, 1695, 1610, 1522, 1850, 1110
7-33	-OCH ₃	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1745, 1710, 1605, 1520, 1430, 1400, 1345, 1205, 1167, 1110
7-34	-OC ₂ H ₅	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1740, 1710, 1522, 1480, 1402, 1342, 1200, 1170, 1110
7-35	-NHNH ₂	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3180, 3050, 1720, 1615, 1520, 1350
7-36	-NHN(CH ₃) ₂	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3205, 1720, 1660, 1520, 1345, 1180
7-37		IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1706, 1662, 1520, 1340, 1165, 1105
7-38	-NHOPNB	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3200, 1715, 1665, 1515, 1345, 1170

参考例 6	Y	物性
7-39	-NHOCH ₃	IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3200, 1715, 1670, 1520, 1340, 1170
7-40		IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 1690, 1650, 1525, 1405, 1345, 1170, 1110
7-41		IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1700, 1520, 1400, 1340, 1200, 1160, 1105
7-42		IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1708, 1645, 1520, 1440, 1405, 1350, 1170, 1115
7-43		IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1700, 1600, 1515, 1105

参考例 8 - 1



a) トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (1.0 g) と S-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカブトビリミジン (2.8.2 g) を用い参考例 1-1 と同様の方法によりトランス-1-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリンを得た。

IR $\text{film} (\text{cm}^{-1})$: 3400 (br), 1692.

1480, 1355, 1245, 1170,
1122
NMR δ (CDCl₃) : 2.28 (2H, m),
3.78 (3H, s), 5.00 (2H, s),
6.78 (2H, d, J=9Hz),
7.20 (2H, d, J=9Hz)

b) 上記a)で得たプロリン誘導体 (0.57 g) とベンジルアミン (0.215 g) を用い、参考例 2-1 と同様の方法によりトランス-1-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-ベンジルプロリンアミドを得た。

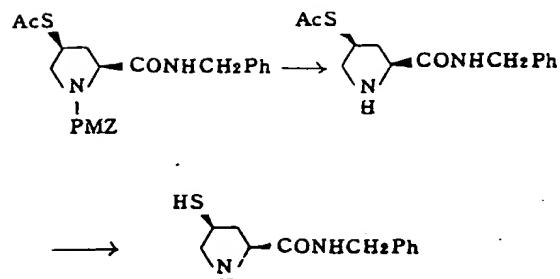
IR $\text{Nujol}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 3375, 3300, 1665,
1248, 1165, 1120, 1025
NMR δ (CDCl₃) : 3.76 (8H, s),
4.35 (4H, m), 4.96 (2H, s),
6.79 (2H, d, J=9Hz),
7.20 (5H, s)

c) 上記b)で得たベンジルプロリンアミド (0.5 g) を用い、参考例 1-3 と同様の方法により (2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ベンジルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR $\text{Nujol}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 3280, 1690, 1675,
1240

NMR δ (CDCl₃) : 2.27 (8H, s),
8.82 (3H, s),
4.42 (2H, d, J=6Hz),
5.05 (2H, s),
6.87 (2H, d, J=8Hz),
7.23 (2H, d, J=8Hz),
7.28 (5H, s)

参考例 8 - 2



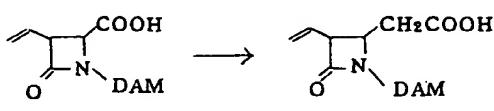
a) (2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ベンジルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジン (1.77 g) とアニソール (8.6 mL) をトリフロロ酢酸 0.5 mL にとかし、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈、重曹水及び水で洗浄後、芒硝乾燥。溶媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、(2S,4S)-2-ベンジルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR _{max}^{film} (cm^{-1}) : 3825, 1690, 1510,
1400, 1350, 1120.

950

NMR δ (CDCl_3) : 2.28 (8H, s),
3.83 (2H, m),
4.42 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),

参考例 9-1



1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-エテニル-4-カルボキシメチル-2-アゼチジノンは1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-エテニル-4-カルボキシ-2-アゼチジノンより特開昭58-222089号公報に記載の方法と同様にして得た。

時間攪拌後、酢酸エチルとエーテルで希釈し、希塩酸、水で順次洗浄、芒硝乾燥、溶媒留去、シリカゲルクロマトにより、1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-エテニル-4-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR _{max}^{film} (cm^{-1}) : 1750, 1612, 1510,
1250, 1175, 1088

NMR δ (CDCl_3) : 2.86 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
8.72 (6H, s), 8.75 (8H, s),
4.88 (2H, s), 5.78 (1H, s)

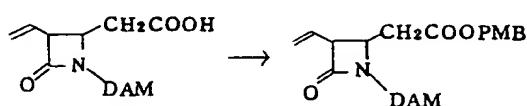
参考例 9-2

IR _{max}^{neat} (cm^{-1}) : ~3000, 1700, 1612,
1510, 1300, 1180, 1030.

820

NMR δ (CDCl_3) : 2.35 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
3.78 (6H, s), 5.80 (1H, s),
6.78 (4H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.08 (4H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

参考例 9-2



1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-エテニル-4-カルボキシメチル-2-アゼチジノン (2.3g) を乾燥ジメチルホルムアミド (5.0mL) にとかし、トリエチルアミン (1.5mL) を加え、次にp-メトキシベンジルクロリド (1.8g) を滴下し、70°Cで8

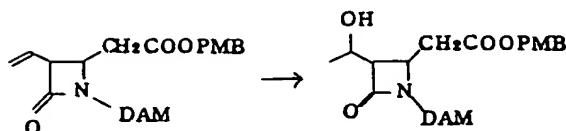
ルボニルメチル-2-アゼチジノン (2.85g) を、特開昭58-99463号公報記載の方法と同様にして1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン (2.6g)を得た。

IR _{max}^{film} (cm^{-1}) : 3430, 1780, 1615,
1510, 1247, 1178, 1080.

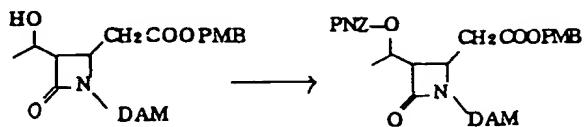
820

NMR δ (CDCl_3) : 1.28 (8H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
2.42 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
8.77 (9H, s),
4.95 (2H, s), 5.78 (1H, s)

参考例 9-3



1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-エテニル-4-p-メトキシベンジルオキシカ



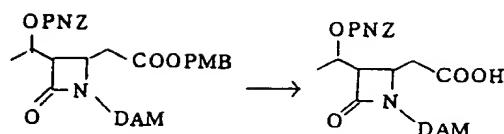
1-(ジ-p-アニシルメチル)-8-(1-ヒドロキシエチル)-4-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチジノン(2.6g)を乾燥塩化メチレン(15mL)にとかし、4-ジメチルアミノピリジン(1.22g)を加え、氷冷下、p-ニトロベンジルクロロホーメート(1.3g)の乾燥塩化メチレン(7mL)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌後、塩化メチレンと水を加え、塩化メチレン層を1N-塩酸、水、5%重曹水、水で順次洗浄、芒硝乾燥、溶媒留去し、シリカゲルクロマトにより、1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチジノン(2.2g)を得た。

IR_{max}^{film}(cm⁻¹) : 1755, 1610, 1510, 1350, 1245, 1175, 1030

NMR δ(CDCl₃) : 1.35(3H,d,J=6.5Hz),

2.40(2H,d,J=6.5Hz),
3.09(1H,dd,J=2.5および6Hz),
3.73(6H,s), 3.77(8H,s),
4.91(2H,s), 5.18(2H,s),
5.71(1H,s)

参考例9-5



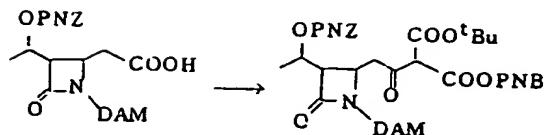
1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチジノン(2.2g)を乾燥塩化メチレン(20mL)にとかし、m-ジメトキシベンゼン(0.88g)、トリフルオロ酢酸(2.5mL)を加え、室温で4時間攪拌、溶媒留去し、油状の残渣をシリ

カゲルクロマトに付し、1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-カルボキシメチル-2-アセチジノン(1.75g)を得た。

IR_{max}^{film}(cm⁻¹) : ~8000, 1745, 1615, 1510, 1250, 1180, 1085

NMR δ(CDCl₃) : 1.35(3H,d,J=6.5Hz),
2.35(2H,d,J=6.5Hz),
3.10(1H,m), 3.78(6H,s),
5.16(2H,s), 5.75(1H,s),
6.73(4H,d,J=9Hz),
7.46(2H,d,J=9Hz),
8.10(2H,d,J=9Hz)

参考例9-6



1-(ジ-p-アニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-カルボキシメチル-2-アセチジノン(0.8g)を乾燥塩化メチレン(20mL)に溶解し、これにN-メチルモルホリン(0.17mL)を加える。次に-10°C以下に冷却し、クロルギ酸エチル(0.15mL)を滴下し、30分攪拌した。

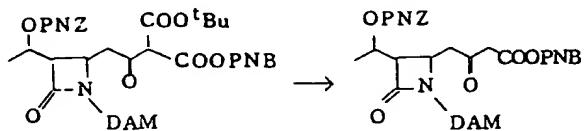
一方、t-ブチル-(p-ニトロベンジル)マロネート(0.81g)を乾燥テトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、氷冷、窒素気流下に水素化ナトリウム(50%純度)(0.14g)を加え、そのまま30分攪拌した。この溶液を先に調製した混合酸無水物の溶液に-10°C以下で滴下し、1時間攪拌。室温まで昇温し、反応液を減圧下に濃縮し、濃縮液を冷水および酢酸エチルで希釈し、1N-塩酸、水で洗浄し、芒硝乾燥。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、1-(ジ-p-アニシルメチル)

-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-[3-tert-ブトキシカルボニル-3-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-オキソプロピル]-2-アゼチジノンを得た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 1750, 1610, 1510, 1345, 1250

NMR δ (CDCl₃) : 1.88 (9H, s), 3.75 (6H, s), 5.17 (4H, s), 5.77 (1H, br, s), 6.77 (4H, d, J=8.5Hz), 7.45 (4H, d, J=9Hz), 8.15 (4H, d, J=9Hz)

参考例 9-7



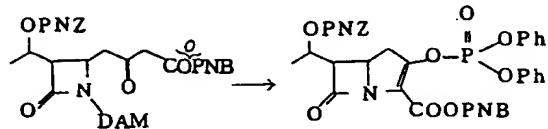
1-(ジーローアニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-[3-tert-ブトキシカルボニル-3-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-オキソプロピル]-2-アゼチジノン(2.8g)を乾燥塩化メチレン(120mL)に溶解し、トリフロロ酢酸(10mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を重曹水、水で洗浄した後、芒硝乾燥し溶液留去。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、1-(ジーローアニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-[3-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-オキソプロピル]-2-アゼチジノンを得た。

IR _{max} (cm⁻¹) : 1748, 1720 (sh), 1610, 1510, 1345, 1250

NMR δ (CDCl₃) : 1.41 (8H, d, J=6.5Hz),

2.61 (2H, d, J=6.5Hz), 3.27 (2H, s), 3.76 (6H, s), 5.77 (1H, s), 6.82 (4H, d, J=9Hz), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 8.20 (4H, d, J=9Hz)

参考例 9-8



1-(ジーローアニシルメチル)-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-[3-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-オキソプロピル]-2-アゼチジノンより特開昭58-222089号公報に記載の方法と同様にしてp-ニトロベンジル-5,6-トランス-

8-(ジフェニルホスホリル)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

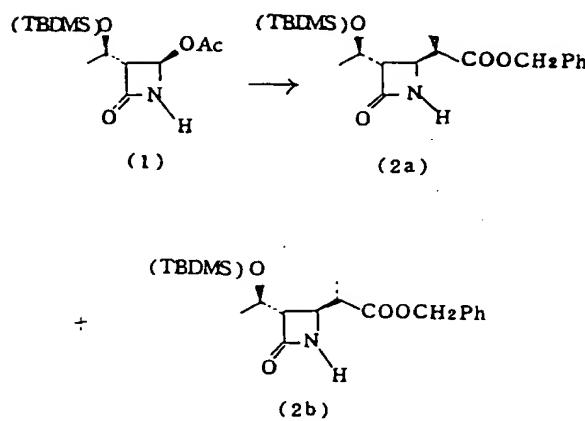
IR _{max} (cm⁻¹) : 1780, 1745, 1585, 1517, 1480, 1345, 1295, 1255, 1180, 1158, 965

NMR δ (CDCl₃) : 1.46 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (2H, br, d, J=8.5Hz), 3.40 (1H, dd, J=3.0および8.5Hz), 5.24 (2H, s), 5.32 (2H, ABq, J=13Hz), 7.28 (10H, s), 7.58 (4H, d, J=8.5Hz), 8.14 (2H, d, J=8.5Hz), 8.23 (2H, d, J=8.5Hz)

また(3R,4S)-1-(ジーローアニシルメチル)-3-エテニル-4-カルボキ

シ-2-アセチジノン(比旋光度 $(\alpha)_D^{22} = +63.3^\circ$ ($C = 0.12$, CHCl_3))を用いることにより、(5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アゼビシクロ[8.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オーン-2-カルボキシレートを得た。

参考例 10-1



エチル)-2-アセチジノンの混合物を得た。異性体の分離は1.5%イソプロパノール/n-ヘキサンで溶離するローバカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって達成され、油状物として(2a)および(2b)を得た。

異性体(2a)

NMR δ (CDCl_3) : 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.08 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J=2.2$ および5.5Hz), 4.17 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 7.35 (5H, s)

異性体(2b)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}} (\text{cm}^{-1})$: 1755, 1460, 1377, 1252, 1100, 885

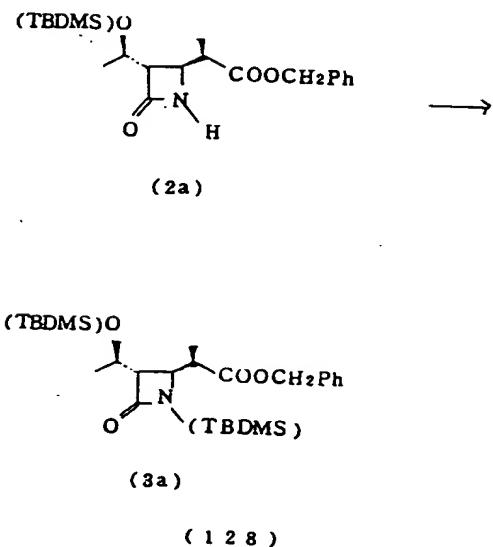
NMR δ (CDCl_3) : 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.16 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),

活性化した亜鉛 1.33g (2.0 mM)に乾燥テトラヒドロフラン2.0mLを加え、次に1.5%塩化ジエチルアルミニウムのロー-ヘキサン溶液(8.8mL)を氷冷、窒素気流下に加え、そこへ(3R, 4R)-4-アセトキシ-8-(R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-2-アセチジノン(I)1.49g (5.2 mM)とベンジル-α-ブロモプロピオネット3.73g (15.3 mM)を乾燥テトラヒドロフラン1.83mLにとかした溶液を3.0~4.0分間に滴下し、その後更に1時間攪拌。氷冷下、ピリジン2.8mLを、次に水13.2mL、酢酸エチル26.5mLそして1N-塩酸13.2mLを加え、セライト上で汎過した。

汎液を水洗し、有機層を芒硝乾燥後、溶媒留去し、得られる油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-(R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)

1.19 (8H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
8.71 (1H, dd, $J=2$ および10Hz), 5.14 (2H, s),
7.35 (5H, s)

参考例 10-2



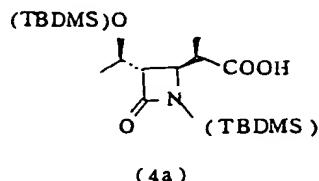
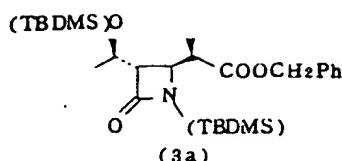
4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エ

参考例10-3

チル-3-[*(R)*-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン(2a)(200mg)を乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)にとかし、トリエチルアミン(126mg)を加えた後、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(151mg)を加え、室温一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水洗、芒硝乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-[*(R)*-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(3a)を得た。

IR film (cm^{-1}) : 1750, 1465, 1325.

1255, 835

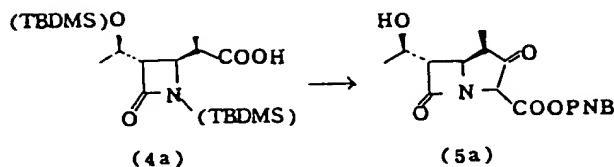


4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-[*(R)*-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(184mg)をメタノール4mlにとかし、10%パラジウム-炭素(20%)とともに常圧水素ガス下で2時間攪拌。触媒を沪去し、沪

液を減圧濃縮し、4-(1-カルボキシ)エチル-3-[*(R)*-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(4a)を得た。

IR film (cm^{-1}) : 1740, 1465, 1380.
1255, 1048, 837

参考例10-4

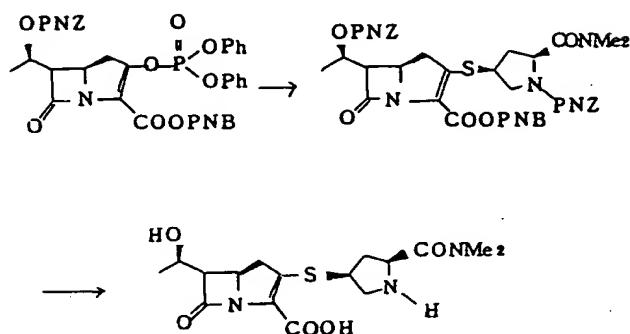


4-(1-カルボキシ)エチル-3-[*(R*)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル-1-(*t*-ブチルシリル)-2-アゼチジノン(170mg)(4a)から、特開昭58-26887号公報第64~66頁に記載の方法により(4R,5R,6S,8R)

-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(5a)を得た。

IR film (cm^{-1}) : 3450(br), 1770(sh),
1750, 1605, 1520,
1850, 1217, 1180

実施例1-1



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(122mg)を乾燥アセトニトリル(3ml)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(31mg)を加え、次いで[2S, 4S]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカブトピロリジン(60mg)を加え、そのまま1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニル

チオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(95mg)を得た。

IR $\text{max}^{\text{film}} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1745, 1705, 1650, 1605, 1515, 1342, 1257

NMR δ (CDCl_3) : 1.49(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.99(3H, s), 8.11(3H, s), 5.25(4H, s), 5.23および5.46(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 7.53(4H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.18(6H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

$[\alpha]_D^{28} +7.7^\circ$ ($c=0.303$, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジ

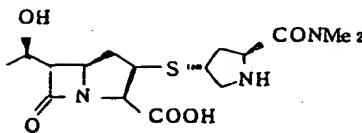
メチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(95mg)をジオキサン(20ml)に溶かしモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液($\text{pH}=7.0$, 1.0ml)及び酸化白金(35mg)を加え3.5気圧の水素圧下6.5時間水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下ジオキサンを留去し、残液を酢酸エチルで洗浄し水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー($\text{CHP}-20\text{P}$)に付すと水で溶出される部分から(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV $\text{max}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm : 297

IR max^{KBr} cm^{-1} : 1755, 1627, 1393, 1252, 1130

NMR δ (D_2O) : 1.26(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.81~1.96(1H, m), 2.96(3H, s), 3.03(3H, s), 3.14~3.20(3H, m), 3.81~3.41(2H, m), 3.62~3.72(1H, m), 3.90~4.00(1H, m), 4.14~4.26(2H, m), 4.63(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)

実施例 1-2



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレート(129%)と(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカブトピロリジン(67%)を用い実施例1-1(a)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'R)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレート(40%)を得た。

IR _{max}^{film (cm⁻¹)}: 1775, 1745, 1705, 1650, 1520, 1400, 1345, 1260, 1130
NMR δ(CDCl₃): 1.48(3H, d, J=6Hz), 2.96(3H, s), 3.12(3H, s), 5.22(4H, s), 7.44, 7.50および7.58(各々2H, d, J=8.5Hz), 8.17(6H, d, J=8.5Hz)

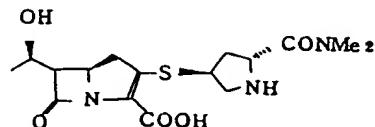
[α]_D²⁷ +81.1° (c=0.193, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'R)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレート(40%)を実施例1-1(b)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'R)-3-[4-

- (2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボン酸を得た。

UV _{max}^{H₂O nm}: 297

実施例1-2



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレート(61%)と

(2R, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカブトピロリジン(31%)を用い、実施例1-1(a)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレート(37%)を得た。

IR _{max}^{film (cm⁻¹)}: 1775, 1745, 1705, 1650, 1520, 1400, 1345, 1260, 1130
NMR δ(CDCl₃): 1.49(3H, d, J=6.5Hz), 2.98(3H, s), 3.16(3H, s), 5.27(4H, s), 5.19および5.47(2H, ABq, J=14Hz),

7.50, 7.55, 7.64(各々2H, d, J=8.5Hz), 8.20(4H, d, J=8.5Hz), 8.22(2H, d, J=8.5Hz)

$(\alpha)_D^{29} + 26.8^\circ$ (c=0.243, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(87%)を実施例1-1(b)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-8-[4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(35%)を得た。

IR $\text{film}_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 1775, 1745, 1705, 1650, 1520, 1440, 1342, 1260, 1120

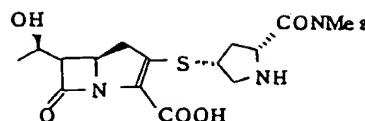
NMR δ (CDCl_3): 1.49(3H, d, J=6.5Hz), 2.98(3H, s), 3.09(3H, s), 5.25(4H, s), 5.26および5.44(2H, ABq, J=14Hz), 8.20(6H, d, J=8.5Hz)

$(\alpha)_D^{20} + 28.8^\circ$ (c=0.329, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'R)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-

UV $\text{H}_2\text{O}_{\text{max nm}}$: 297

実施例1-4

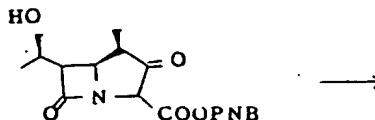


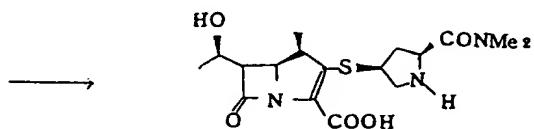
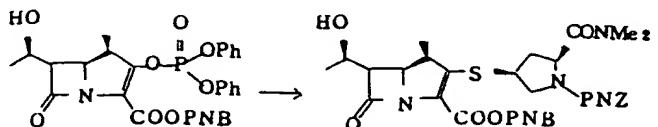
a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(76%)と(2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカブトピロリジン(89%)を用い、実施例1-1(a)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'R)-p-ニトロベンジル-3-[4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(85%)を実施例1-1(b)と同様の方法によって(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'R)-8-[4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV $\text{H}_2\text{O}_{\text{max nm}}$: 297

実施例2





a) (4R, 5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-8,7-ジオン-2-カルボキシレート(5.3%)を乾燥アセトニトリル(5mL)にとかし空素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(5.7mL)を、次いでジフェニルクロロロホスフェート(4.8mL)を加え、2.5時間攪拌した後

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカブトピロリジン(5.7mL)を加え、そのまま1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボキシレート(3.5%)を得た。

IR _{max}^{film (cm⁻¹)}: 1760, 1705, 1645, 1520, 1402, 1342, 1135, 1110

NMR δ (CDCl₃): 1.30 (3H, d, J=7.0Hz), 1.85 (3H, d, J=6.5Hz), 2.99 (8H, s), 3.02 (3H, d, J=15Hz), 5.21 (2H, s), 5.20 および 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 7.64 (2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (4H, d, J=8.5Hz)

b) (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボキシレート(2.5%)をテトラヒドロフラン(1.9mL)とエタノール(0.8mL)に浴かし、この浴液にモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH=7.0, 1.9mL)

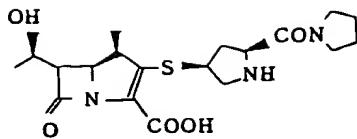
中で常圧の水素圧下1時間水素添加した後沪過し水洗した10%パラジウム・カーボン(8.0mL)を加え常圧の水素下3時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフランおよびエタノールを留去し、残液を酢酸エチルで洗浄し水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと水で溶出される部分から(4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-(4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボン酸を得た。

UV _{max nm}^{H₂O}: 296

NMR δ (D₂O): 1.21 (3H, d, J=7.0Hz), 1.29 (3H, d, J=6.5Hz), 1.92 (1H, m),

2.99 (8H, s),
3.06 (8H, s)

実施例 3



a) (4R, 5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート (61%) を乾燥アセトニトリル (6mL) にとかし窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン (72%)、次にジフェニルクロロホスフェート (55%) を加え、2.5時間攪拌した後 (2S.

4S) - 1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(1-ビロリジンカルボニル)-4-メルカブトビロリジン (77%) を加え、そのまま1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(1-ビロリジンカルボニル)ビロリジン-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボキシレート (51%)を得た。

IR _{max}^{film (cm⁻¹)} : 1760, 1710, 1640, 1525, 1440, 1350, 1210, 1110

NMR δ (CDCl₃) : 1.30 (3H, d, J=7.0Hz),

1.84 (3H, d, J=6.5Hz),
5.21 (2H, s), 5.20 および
5.44 (2H, ABq, J=14Hz),
7.50 (2H, d, J=8.5Hz),
7.64 (2H, d, J=8.5Hz),
8.20 (4H, d, J=8.5Hz)

b) (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(1-ビロリジンカルボニル)ビロリジン-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボキシレート (50%) をテトラヒドロフラン (3.9mL) とエタノール (0.6mL) に溶かし、この溶液にモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH = 7.0, 8.9%) 中で常圧の水素圧下1時間室温で水素添加した後沪過水洗した10%パラジウム-カーボン (60%) を加え、常圧の水素

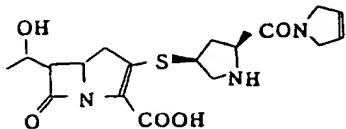
圧下4.5時間室温で水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフラン及びエタノールを留去し、残液を酢酸エチルで洗浄し水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと2%テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-(2-(1-ビロリジンカルボニル)ビロリジン-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボン酸を得た。

UV H₂O _{max nm} : 297

NMR δ (D₂O) : 1.20 (3H, d, J=7.0Hz),
1.28 (8H, d, J=6.5Hz),
1.95 (6H, m),
3.46 (6H, m),
3.72 (1H, dd, J=6.5および

1.2 Hz)、4.02(1H, quintet,
J=6.5 Hz)

実施例 4



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-8-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(172 μ)を乾燥アセトニトリル(2.8 μ)に溶かし窒素気流中氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(5.9 μ)の乾燥アセトニトリル(0.7 μ)の溶液を加え、次いで(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(3-ビロリニル-1-カルボニル)ビロリジニルチオ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(182 μ)を得た。

ルボニル-4-メルカブトピロリジン(94 μ)の乾燥アセトニトリル(1 μ)の溶液を加えそのまま15分間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水洗後エーテル層の不溶物を塩化メチレンで溶かし、エーテル層とともに硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(182 μ)を得た。

IR CHCl_3 max (cm^{-1}) : 1780, 1745,
1708, 1660, 1623.

1606, 1520, 1342
NMR δ (CDCl₃) : 1.49(3H, d, J=6.2 Hz)
5.26(4H, s),
8.18(6H, d, J=8.8 Hz)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-8-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(3-ビロリニル-1-カルボニル)ビロリジニルチオ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(182 μ)をテトラヒドロフラン(12.6 μ)-エタノール(2 μ)に溶かし、この溶液にモルホリノプロパンスルホン酸銅衝液(pH 7.0, 12.6 μ)中で常温、常圧の水素圧下1時間水素添加した後、沪過し水洗した10%パラジウム-カーボン(21.9 μ)を加え、常圧の水素圧下室

温で7時間水素添加した。触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフラン及びエタノールを留去し、残液を酢酸エチルで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒留去し残液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと2%テトラヒドロフランで溶出される部分から(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[4-(2-(3-ビロリニル-1-カルボニル)ビロリジニルチオ)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

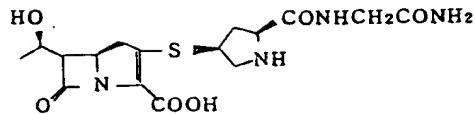
UV λ_{max} nm : 298

IR KBr max (cm^{-1}) : 1755, 1640,
1595, 1450, 1380.

1245

NMR δ (D₂O) : 1.26 (8H, d, J=6.4Hz),
3.18 (1H, dd, J=2.1
および9.0Hz),
3.77 (1H, dd, J=7.0
および12.0Hz),
5.89 (2H, br, s)

実施例 5



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-

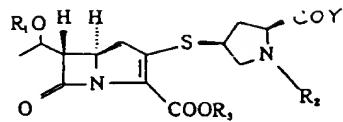
オン-2-カルボキシレート (68%) と
(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジル
オキシカルボニル-2-カルバモイルメチ
ルアミンカルボニル-4-メルカブトピロ
リジン (33%) を実施例1-1(a)と同様
の処理を行い、生じた結晶性の (5R, 6
S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベン
ジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジル
オキシカルボニル-2-カルバモイルメ
チルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)
-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカル
ボニルオキシエチル)-1-アザビシク
ロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オ
ン-2-カルボキシレート (61%) を
沪過によって得た。

IR _{max}^{Nujol (cm⁻¹)} : 3445, 3300, 1790,
1745, 1710, 1670,
1635, 1510, 1345,
1270

NMR δ (CDCl₃) : 1.50 (8H, d, J=6.5Hz),
5.23 (4H, s),
7.50 (4H, d, J=8.5Hz),
8.21 (6H, d, J=8.5Hz)
m.p. 184~189°C (分解)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p
-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-
ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カ
ルバモイルメチルアミンカルボニル)ピロ
リジニルチオ)-6-(1-p-ニトロベ
ンジルオキシカルボニルオキシエチル)-
1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-
2-エン-7-オ-2-カルボキシレ
ト (30%) をテトラヒドロフラン (3.1

μ) -ジメチルホルムアミド (1μl) に溶
かし、この溶液にモルホリノプロパンスル
ホン酸緩衝液 (pH 7.0, 3.1μl) 中で常
温、常圧の水素圧下 1 時間水素添加した後
沪過し、水洗した 10% パラジウム-カ
ーボン (37%) を加え、常圧の水素圧下 5
時間室温で水素添加した。
触媒を沪過した後、減圧下テトラヒドロフ
ランを留去し、残液を塩化メチレンで洗浄
し水層を減圧下有機溶媒を留去し、残液を
ポリマークロマトグラフィー (CHP-
20P) に付すと水で溶出される部分から
(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-(4-(2-カ
ルバモイルメチルアミンカルボニル)
ピロリジニルチオ)-6-(1-ヒ
ドロキシエチル)-1-アザビシク
ロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オ
ン-2-カルボン酸を得た。

UV $\frac{\text{H}_2\text{O}}{\text{max nm}}$: 300IR $\frac{\text{KBr}}{\text{max cm}^{-1}}$: 1745, 1665, 1590,
1890, 1220, 1180,
1040NMR δ (D_2O) : 1.26 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$),
1.86 (1H, m),
3.20 (2H, dd, $J=7.5$ および
 14.7 Hz), 3.38 (1H, dd,
 $J=8.0$ および 6.7 Hz),
4.02 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$)対応するメルカプタン誘導体より以下の化
合物を得た。

実施例No.	R_1	R_2	R_3	Y	物 性
PNZ	PNZ	PNB		$-N \begin{pmatrix} H \\ \\ H \end{pmatrix}$	IR ν_{max} cm^{-1} : 3420, 1785, 1742, 1710, 1677, 1510, 1342, 1255 m.p. 138-142°C $(\alpha)_D^{20} +4.44^\circ$ ($c=0.105$, DMF)
6	H	H	H	$-N \begin{pmatrix} H \\ \\ H \end{pmatrix}$	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297 IR ν_{max} cm^{-1} : 1752, 1687, 1595, 1385 NMR δ (D_2O): 1.24 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.0-2.15 (1H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.17 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 3.32-3.42 (2H, m), 3.71- 3.80 (1H, m), 3.98 (1H, quintet; $J=7\text{ Hz}$), 4.13-4.32 (1H, m), 4.41 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$) $(\alpha)_D^{20} -25^\circ$ ($c=0.05$, H_2O)

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
7	PNZ	PNZ	PNB		IR ν _{max} ^{neat} (cm⁻¹): 1775, 1745, 1700, 1665 (sh), 1515, 1345, 1257 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 2.78 (3H, s), 3.21 (2H, d, J=9Hz), 5.25 (4H, s), 5.25 and 5.48 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50, 7.54 叠上, 7.62 (各々2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz)
8	H	H	H		UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 297 IR ν _{max} ^{Nujol} (cm⁻¹): 1770, 1740, 1700, 1510, 1340, 1255 NMR δ (CDCl ₃): 1.08 (3H, d, J=6.5Hz), 1.11 (3H, d, J=6.5Hz), 1.48 (3H, d, J=6Hz), 3.18 (2H, br. d, J=9Hz), 5.25 (4H, s), 5.26 and 5.44 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50, 7.54 叠上, 7.62 (各々2H, d, J=9Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz)
9	PNZ	PNZ	PNB		UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 296
実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
9	H	H	H		IR ν _{max} ^{Nujol} (cm⁻¹): 3275, 1782, 1740, 1700, 1650, 1515, 1340, 1260 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 8.18 (2H, br. d, J=9Hz), 5.24 (4H, s), 5.25 and 5.45 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50, 7.54 叠上, 7.62 (各々2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (6H, d, J=8.5Hz) NMR δ (D ₂ O): 1.0 (3H, t, J=7.5Hz), 1.28 (8H, d, J=7Hz) UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 298 NMR δ (D ₂ O): 1.27 (3H, d, J=7Hz), 5.68 (8H, m) UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 298

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
10	PNZ	PNZ	PNB	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} < \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1710, 1650, 1525, 1440, 1350, 1262
	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} < \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	NMR δ (CDCl ₃): 1.06 (3H, t, J=7Hz), 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.49 (3H, d, J=6Hz), 5.24 (4H, s), 5.25 and 5.46 (2H, ABq, J=14Hz), 7.46, 7.50 and 7.63 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297
11	PNZ	PNZ	PNB	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} < \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1780, 1746, 1708, 1656, 1610, 1525, 1350, 1260 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6Hz), 5.27 (4H, s), 8.20 (6H, d, J=9Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1755, 1635, 1590, 1870, 1240 NMR δ (D ₂ O): 0.88 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (3H, d, J=6.4Hz), 1.91 (1H, m), 2.94 and 3.02 (各々 2H, s)

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
12	PNZ	H	PNB	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \\ -\text{N} < \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 1770, 1735, 1640, 1510, 1340, 1250 NMR δ (CDCl ₃): 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), 4.42 (2H, d, J=7.0Hz), 5.25 (4H, s), 5.27 and 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.27 (5H, s), 7.54, 7.62, 8.21 and 8.22 (各々 2H, d, J=8.5Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297
	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \\ -\text{N} < \text{H} \end{array}$	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1715, 1660, 1525, 1442, 1350, 1265, 1122 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 2.92 (8H, s), 4.56 (2H, d, J=5Hz), 5.25 (4H, s), 8.19 (6H, d, J=9Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297

実施例No	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
	PNZ	PNZ	PNB		IR ν _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹) : 1790, 1745, 1714, 1652, 1605, 1520, 1347 m.p. 179-182°C (分解) UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 299, 266, 260
14	H	H	H		IR ν _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹) : 1745, 1590, 1490, 1210, 1090, 910 NMR δ (D ₂ O) : 1.26 (8H, d, J=6.8Hz), 1.99 (1H, m), 2.80 (1H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.7 ppm and 6.0Hz), 8.58 (1H, dd, J=7.0 ppm and 12.0Hz), 8.86 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=4.4Hz), 7.82 (1H, dt, J=1.8 ppm and 7.7Hz), 8.42 (1H, m)
	PNZ	PNZ	PNB		IR ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1775, 1745, 1700, 1660 (sh), 1515, 1345, 1260 NMR δ (CDCl ₃): 1.47 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (8H, s), 2.27 (8H, s), 5.25 (4H, s), 7.49, 7.53 ppm and 7.62 (各々2H, d, J= 8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz)
15	H	H	H		UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 297 IR ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1770, 1745, 1700, 1650, 1512, 1342, 1257
	PNZ	PNZ	PNB		NMR δ (CDCl ₃): 1.49 (3H, d, J=6.0Hz), 2.24 (3H, s), 2.80 (6H, s), 5.25 (4H, s), 5.27 ppm and 5.45 (2H, ABq, J=1.85Hz), 7.54 (4H, d, J=8.5Hz), 7.63 (2H, d, J= 8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz)
16	H	H	H		UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 298

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
17	PNZ	PNZ	PNB	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	IR _v ^{neat} (cm ⁻¹): 3350, 1770, 1740, 1695, 1510, 1840, 1250 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6Hz), 5.25 (4H, s), 5.18 および 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.49, 7.53 および 7.61 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (6H, d, J=8.5Hz)
18	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 298 IR _v ^{neat} (cm ⁻¹): 3400, 1778, 1745, 1700, 1650, 1520, 1345, 1260, 1120 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 3.00 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.25 および 5.45 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.49, 7.51 および 7.63 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (4H, d, J=8.5Hz), 8.21 (2H, d, J=8.5Hz)
19	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 297

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
19	PNZ	PNZ	PNB	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOPNB} \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	IR _v ^{neat} (cm ⁻¹): 1770, 1730, 1695, 1650, 1600, 1505, 1340 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 5.25 (4H, s), 7.62 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (6H, d, J=8.6Hz)
20	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 297
	PNZ	PNZ	PNZ ^B	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	IR _v ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1795, 1747, 1712, 1640, 1608, 1517, 1350, 1275 m.p. 167-169°C (分解)
	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 300
	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{H} \end{array}$	IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1752, 1650, 1590, 1388, 1255, 1150 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 2.71 (3H, s), 2.93 (1H, q, J=7.4Hz), 3.88 (2H, s)

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB		IR _v Nujol (cm ⁻¹) : 1800, 1750, 1707, 1675, 1650, 1610, 1520, 1350, 1280 m.p. 196-199°C (分解)
21	H	H	H		UV _λ H ₂ O nm: 299
					IR _v KBr (cm ⁻¹) : 1750, 1640, 1590, 1880, 1250, 1145
					NMR δ (D ₂ O) : 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 2.92 (8H, s), 3.03 (3H, s), 3.19 (2H, dd, J=6.3 および 9.2Hz), 3.51 (1H, dd, J=7.4 および 12Hz), 4.12 (2H, s)
	PNZ	PNZ	PNB		IR _v Nujol (cm ⁻¹) : 1795, 1750, 1700, 1680, 1655, 1610, 1525, 1350 m.p. 168-170°C (分解)
22	H	H	H		IR _v KBr (cm ⁻¹) : 1745, 1665, 1590, 1390, 1180, 1037
					UV _λ H ₂ O nm: 300
実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB		IR _v Nujol (cm ⁻¹) : 1790, 1752, 1710, 1650, 1610, 1525, 1350 m.p. 98-101°C
23	H	H	H		UV _λ H ₂ O nm: 301
					IR _v KBr (cm ⁻¹) : 1750, 1650, 1590, 1885, 1170, 1040
					NMR δ (D ₂ O) : 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 1.86 (8H, d, J=8.1Hz), 2.71 (8H, s), 8.19 (1H, dd, J=6.6 および 9.0Hz), 8.98 (1H, t, J=8.0Hz)

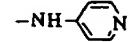
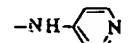
実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
24	PNZ	PNZ	PNB	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{N} \swarrow \text{H} \end{array} $	<p>IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1745, 1705, 1640, 1605, 1520, 1346</p> <p>m.p. 172-175°C</p> <p>NMR δ (D₆-DMCO) : 1.12 (3H, d, J=7Hz), 1.34 (3H, d, J=6.4Hz), 2.79 (8H, s), 2.94 (8H, s), 5.80 (2H, s), 8.20 (6H, d, J= 8.8Hz)</p>
	H	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{N} \swarrow \text{H} \end{array} $	<p>UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 300</p> <p>IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1755, 1680, 1590, 1390, 1250, 1120</p> <p>NMR δ (D₂O) : 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 1.31 (3H, d, J=6.9Hz), 2.92 (8H, s), 3.13 (8H, s)</p>

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
25	PNZ	PNZ	PNB	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ \text{N} \swarrow \text{CH}_3 \end{array} $	<p>IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1783, 1746, 1705, 1680, 1608, 1524, 1345</p> <p>NMR δ (CDCl₃) : 1.48 (3H, d, J=6.4Hz), 3.19 (8H, s), 5.17 (2H, s), 5.24 (2H, s), 8.19 (6H, d, J=8.6Hz)</p>
	H	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ \text{N} \swarrow \text{CH}_3 \end{array} $	<p>UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 300</p> <p>IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1750, 1654, 1590, 1395, 1250, 1060</p> <p>NMR δ (D₂O) : 1.26 (8H, d, J=6.3Hz), 2.95 (8H, s), 8.21 (2H, dd, J=2.2 叠加 9.0Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.2 叠加 5.5Hz)</p>

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
26	PNZ	PNZ	PNB	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹) : 1778, 1743, 1685, 1660, 1605. 1520, 1340
	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	NMR δ (CDCl ₃) : 1.48 (3H, d, J=6.2Hz), 2.72 (3H, d, J=5Hz), 3.19 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.25 (2H, s), 8.22 (6H, d, J=8.8Hz)
					UV $\lambda_{\max}^{H_2O}$ nm: 800
					IR ν_{\max}^{KBr} (cm ⁻¹) : 1750, 1640, 1585, 1882, 1250, 1125
					NMR δ (D ₂ O) : 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 2.73 (8H, s), 8.09 (3H, s), 8.39 (1H, q, J=2.6Hz)

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
27	PNZ	PNZ	PNB	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	IR ν_{\max}^{neat} (cm ⁻¹) : 1778, 1745, 1705, 1650, 1605. 1520, 1345
	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	NMR δ (CDCl ₃) : 1.49 (3H, d, J=6.2Hz), 2.93 (8H, s), 2.99 (8H, s), 3.10 (3H, s), 3.15 (3H, s), 5.25 (4H, s), 8.21 (6H, d, J=8.4Hz)
					UV $\lambda_{\max}^{H_2O}$ nm: 297
					IR ν_{\max}^{KBr} (cm ⁻¹) : 1760, 1650, 1500, 1380, 1240, 1130

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
28	PNZ	PNZ	PNB	-N ₂ —N—CH ₃	IR _v ^{neat} (cm ⁻¹): 1778, 1750, 1705, 1650, 1518, 1430, 1345, 1258
	H	H	H	-N ₂ —N—CH ₃	NMR _d (CDCl ₃): 1.49(3H, d, J=6.5Hz), 2.25(3H, s), 2.81(4H, s), 5.25(4H, s), 5.21 および 5.46(2H, ABq, J=13.5Hz), 7.58(4H, d, J=8.5Hz), 7.62(2H, d, J=8.5Hz), 8.20(6H, d, J=8.5Hz)
					UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 298

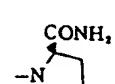
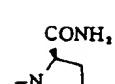
実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
30	PNZ	PNZ	PNZ	-N ₂ —S	IR _v ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1780, 1740, 1705, 1655, 1610, 1520, 1345
	H	H	H	-N ₂ —S	NMR _d (CDCl ₃): 1.47(3H, d, J=6Hz), 5.22(4H, s), 8.18(3H, d, J=8Hz)
					UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 298
					IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1625, 1595, 1396, 1248, 1090
81	PNZ	PNZ	PNB	-NH— 	IR _v ^{neat} (cm ⁻¹): 1780, 1740, 1700, 1690, 1520, 1340, 1255
	H	H	H	-NH— 	NMR _d (CDCl ₃): 1.49(3H, d, J=6.6Hz), 5.26(4H, s), 5.35(2H, ABq, J=14.5Hz), 7.46(2H, d, J=5.5Hz), 8.48(2H, d, J=5.5Hz)
					UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 245, 300
					IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1745, 1690, 1590, 1507, 1383, 1285

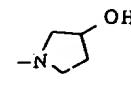
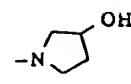
実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-NH-	<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 1785, 1745, 1705, 1605, 1520, 1850</p> <p>m.p. 181-183°C (分解)</p>
82	H	H	H	-NH-	<p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 296, 276, 281</p> <p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1750, 1690, 1596, 1485, 1385, 1240, 1090</p> <p>NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 1.95 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=4.0 および 9.0Hz), 3.37 (1H, dd, J=2.6 および 6.1Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.3 および 5.0Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2Hz)</p>

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-NH-	<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 1790, 1745, 1705, 1670, 1605, 1515, 1345</p> <p>m.p. 189-191°C (分解)</p>
83	H	H	H	-NH-	<p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298, 286, 297</p> <p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1750, 1680, 1590, 1480, 1390, 1245, 1090</p> <p>NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 1.95 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=4.0 および 9.0Hz), 3.37 (1H, dd, J=2.6 および 6.1Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.3 および 4.9Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2Hz)</p>
84	PNZ	PNZ	PNB	-N-	<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1775, 1750, 1705, 1640, 1520, 1345, 1255, 1110</p> <p>NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 5.24 (4H, s), 5.28 および 5.44 (2H, ABq, J=14Hz), 8.19 (6H, d, J=8.5Hz)</p> <p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297</p>

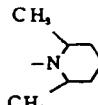
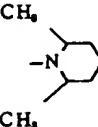
実施例45	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-N 	IR ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1782, 1750, 1710, 1660, 1522, 1445, 1855, 1270, 1140
85	H	H	H	-N 	NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6Hz), 5.26 (4H, s), 5.18 叠加 5.42 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (6H, d, J=8.5Hz) UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 298 IR ν _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1755, 1630, 1600, 1440, 1382, 1240 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 2.34 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J=3.4 叠加 5.5Hz), 3.84 (1H, m)

実施例46	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-N 	IR ν _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1780, 1740 (sh), 1710, 1605, 1520, 1340
36	H	H	H	-N 	NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.4Hz), 5.25 (4H, s), 6.82 (2H, d, J=2Hz), 8.16 (6H, d, J=8.8Hz) UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 297, 241 IR ν _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1720, 1590, 1470, 1390, 1280 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 2.12 (2H, m), 6.44 (2H, t, J=2.2Hz), 7.89 (2H, t, J=2.2Hz)

実施例No	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
87	PNZ	PNZ	PNB		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹) : 1780, 1750, 1700, 1650 (sh), 1610, 1525, 1350 NMR δ (CDCl ₃): 1.47 (3H, d, J=6Hz), 5.22 (4H, s), 8.12 (6H, d, J=8.5Hz)
	H	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹) : 1750, 1650, 1600, 1440, 1395

実施例No	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
88	PNZ	PNZ	PNB		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹) : 1788, 1750, 1715, 1660, 1615, 1590, 1350 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (8H, d, J=5.9Hz), 5.25 (4H, s), 8.15 (6H, d, J=8.6Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹) : 1750, 1680, 1590, 1460, 1380, 1240, 1090 NMR δ (D ₂ O): 1.27 (8H, d, J=6.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.9 ^{2,3-J} 9.2Hz), 3.39 (1H, dd, J=2.6 ^{2,3-J} 6.0Hz)
	H	H	H		

実施例46	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-N 	<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3(\text{cm}^{-1})}$: 1780, 1740, 1708, 1640, 1605 1520, 1345</p> <p>NMR δ (CDCl₃): 1.50 (3H, d, J=6.2 Hz), 5.28 (4H, s), 8.19 (6H, d, J=8.1 Hz)</p> <p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O nm}}$: 297</p>
39	H	H	H	-N 	<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}(\text{cm}^{-1})}$: 1760, 1635, 1600, 1450, 1380</p> <p>NMR δ (D₂O): 1.27 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.19 (1H, dd, J=2.9 叠上, J=9.1 Hz), 3.39 (1H, dd, J=2.7 叠上, J=6.0 Hz), 3.55 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.69 (1H, dd, J=2.0 叠上, J=4.3 Hz)</p>

実施例46	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB		<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3(\text{cm}^{-1})}$: 1780, 1750, 1705, 1685, 1605, 1520, 1345</p> <p>NMR δ (CDCl₃): 1.49 (8H, d, J=6.4 Hz), 5.26 (4H, s), 8.20 (6H, d, J=8.8 Hz)</p> <p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O nm}}$: 298</p>
40	H	H	H		<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}(\text{cm}^{-1})}$: 1755, 1625, 1440, 1380, 1240</p> <p>NMR δ (D₂O): 1.23 (8H, d, J=6.5 Hz), 1.25 (8H, d, J=6 Hz), 1.31 (8H, d, J=7 Hz)</p>

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1785, 1746, 1705, 1657, 1610. 1525, 1845 NMR δ (CDCl ₃): 1.47 (8H, d, J=6.2Hz), 5.25 (4H, s). 8.16 (6H, d, J=8.6Hz).
4.1	H	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1655 (sh), 1685, 1610 (sh). 1380, 1220 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (8H, d, J=6.8Hz)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1780, 1745, 1702, 1603, 1520. 1345 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (8H, d, J=6Hz), 2.85 (6H, s). 2.93 (6H, s), 5.26 (4H, s)
4.2	H	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 299, 229 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1690, 1590, 1420, 1285. 1180 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (8H, d, J=6.8Hz), 1.91 (1H, m). 2.60 (1H, m), 3.08 (6H, s), 3.16 (6H, s), 3.40 (1H, dd, J=2.7 Hz, 6.0Hz). 4.87 (1H, dd, J=6.0 Hz, 9.5Hz)

実施例46	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-N=NH ₂	IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1780, 1740, 1705, 1605, 1523, 1345 NMR δ(CDCl ₃): 1.47(3H, d, J=6.8Hz), 5.25(4H, s)

43

H	H	H	-N=NH ₂	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 207; 299 IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1640, 1590, 1545, 1385, 1040 NMR δ(D ₂ O): 1.25(3H, d, J=6.6Hz), 1.85(1H, m)
---	---	---	--------------------	--

実施例46	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-OPNB	IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1775(sh), 1750, 1710, 1520, 1350, 1265 NMR δ(CDCl ₃): 1.48(8H, d, J=6.5Hz), 4.70(1H, dd, J=6.5Hz, J=8.5Hz), 5.25(4H, s), 5.46(1H, d, J=14Hz), 7.58(4H, d, J=8.5Hz), 7.62(4H, d, J=8.5Hz), 8.18(4H, d, J=8.5Hz), 8.21(4H, d, J=8.5Hz)
44	H	H	H	-OH	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 294 IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1787, 1758, 1716, 1614, 1580, 1481, 1410, 1355, 1268, 1138, 1116 NMR δ(CDCl ₃): 1.48(8H, d, J=6Hz), 1.88-2.42(1H, m), 2.50-3.02(1H, m), 3.17-4.53(8H, m), 3.70(sh, 8.78(8H, s), 5.02-5.28 (2H, m), 5.27(4H, s), 5.47(1H, d, J=14Hz), 7.58(4H, d, J=9Hz), 7.68(2H, d, J=9Hz), 8.21(6H, d, J=9Hz)
45	PNZ	PNZ	PNB	-OCH ₃	UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 800 IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1785, 1595, 1488, 1388, 1245, 1090

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-NHNH ₂	IR _v ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1782, 1750, 1705, 1620, 1520, 1350 m.p. 184-187°C (分解)
46	H	H	H	-NHNH ₂	UV _λ ^{H₂O} nm: 299 IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1720, 1590, 1390, 1245, 1120
	PNZ	PNZ	PNB	-NHN(CH ₃) ₂	IR _v ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1785, 1750, 1715, 1668, 1608, 1520, 1345 m.p. 187-189°C (分解)
47	H	H	H	-NHN(CH ₃) ₂	UV _λ ^{H₂O} nm: 300 IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1690, 1595, 1390, 1175, 1020 NMR δ(D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.4Hz), 2.60 (6H, s), 3.18 (1H, dd, J=6.0 および 9.1Hz), 3.89 (1H, dd, J=2.6 および 6.0Hz)

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-OC ₂ H ₅	IR _v ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1784, 1750, 1714, 1608, 1524, 1432, 1404, 1378, 1348, 1265, 1197, 1182, 1118
48	H	H	H	-OC ₂ H ₅	NMR δ(CDCl ₃): 1.13-1.36 (3H, m), 1.48 (3H, d, J=6Hz), 1.83-2.36 (1H, m), 2.56- 8.06 (1H, m), 3.19-4.59 (10H, m), 4.89-5.36 (2H, m), 5.27 (4H, s), 6.47 (1H, d, J=14Hz), 7.54 (4H, d, J=8.5Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz) UV _λ ^{H₂O} nm: 298 IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1748, 1597, 1380, 1240, 1180 NMR δ(D ₂ O): 1.25 (8H, d, J=6Hz), 1.27 (8H, t, J=7Hz), 2.29 (1H, m), 4.29 (2H, q, J=7Hz)

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
	PNZ	PNZ	PNB	-NHOPNB	IR _v ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1790, 1750, 1715, 1670, 1602, 1515, 1340 m.p. 149-152°C (分解)
49	H	H	H	-NHOH	UV _λ ^{H₂O} nm: 300 IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1680, 1600, 1400, 1120
	PNZ	PNZ	PNB	-NH ₂ CH ₃	IR _v ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1787, 1745, 1710, 1665, 1605, 1520, 1345 m.p. 188-189.5°C (分解)
50	H	H	H	-NHOCH ₃	UV _λ ^{H₂O} nm: 299 IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1745, 1680, 1600, 1440, 1390, 1245, 1050 NMR δ(D ₂ O): 3.70 (3H, s)

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物性
	PNZ	PNZ	PNB	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N} < \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \text{CH}_3 \end{array} $	IR _v ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1773, 1743, 1705, 1663, 1605, 1523, 1345, 1255 NMR δ(CDC ₆): 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), 6.28 (2H, s), 5.26 (2H, s), 8.19 (6H, d, J=8.8Hz)
51	H	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N} < \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \text{CH}_3 \end{array} $	UV _λ ^{H₂O} nm: 298 IR _v ^{KBr} (cm ⁻¹): 1763, 1660, 1590, 1880, 1240, 1060 NMR δ(D ₂ O): 1.26 (8H, d, J=6.6Hz), 2.50 (8H, s), 2.52 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=4.3Hz)

実施例No	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-N 	IR ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1710, 1605, 1525, 1350, 1260

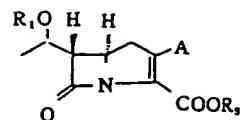
52

UV λ_{max}^{H₂O} nm: 300IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1785, 1595, 1396, 1255, 1215,
1048

実施例No	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	PNZ	PNZ	PNB	-N 	IR ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1780, 1745, 1705, 1645, 1520, 1440, 1350, 1262

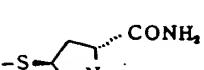
53

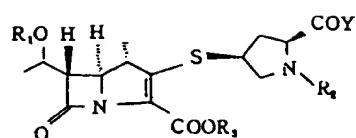
UV λ_{max}^{H₂O} nm: 298NMR δ (D₂O): 1.27 (8H, d, J=6Hz), 1.88 (4H, t,
J=7Hz), 1.94-2.09 (1H, m), 2.42
(4H, t, J=7Hz), 2.77-2.92 (1H, m),
3.11-3.42 (5H, m), 3.81-3.99 (1H, m),
4.14-4.29 (2H, m)



実施例No.	R ₁	R ₂	A	物性
54	PNZ	PNZ		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1775, 1745, 1700, 1520, 1345. 1260, 1180 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 3.22 (2H, brd, J=9.0Hz), 5.26 (4H, s), 5.25 および 5.45 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50, 7.54 および 7.60 (各々 2H, d, J=9.0Hz), 8.18 (4H, d, J=9.0Hz), 8.21 (2H, d, J=9.0Hz) $[\alpha]_D^{29} +37.8^\circ$ (c=0.244, テセトン)
	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298

実施例No.	R ₁	R ₂	A	物性
55	PNZ	PNZ		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1745, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350, 1260, 1120 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6Hz), 8.19 (2H, d, J=9Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.5および 7.5Hz), 5.25 (4H, s), 5.28 および 5.42 (2H, ABq, J=14Hz), 7.47, 7.52 および 7.60 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.16 (4H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz) $[\alpha]_D^{22} +57.6^\circ$ (c=0.279, テセトン)
	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297

実施例	R ₁	R ₂	A	物 性
				IR ν _{max} ^{neat (cm⁻¹)} : 1775, 1750, 1700, 1520, 1345, 1260, 1180
5 6	PNZ	PNB		NMR δ (CDCl₃): 1.48 (8H, d, J=6.5Hz), 3.26 (2H, br d, J=9.0Hz), 5.25 (4H, s), 5.18 および 5.46 (2H, ABq, J=14Hz), 7.49, 7.58 および 7.62 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.17 (4H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz) (α) _D ²⁵ +4.37° (c=0.353, アセトン)
	H	H		UV λ _{max} ^{H₂O nm} : 297
5 7	PNZ	PNB		IR ν _{max} ^{CHCl₃ (cm⁻¹)} : 1750, 1705, 1645, 1610, 1525, 1440, 1350, 1265
	H	H		UV λ _{max} ^{H₂O nm} : 287



实施例#	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-NH ₂	IR ν _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1775, 1700, 1607, 1520, 1395, 1345, 1105
58	H	H	H	-NH ₂	NMR δ(CDC ₆): 1.36(8H, d, J=6.0Hz), 1.37(8H, d, J=7.0Hz), 5.24(2H, s), 5.35(2H, ABq, J=18.5Hz), 7.50(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 8.22(4H, d, J=8.8Hz) UV λ _{max} ^{H₂O nm} : 295 IR ν _{max} ^{KBr (cm⁻¹)} : 1750, 1660(sh), 1600, 1880, 1240

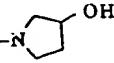
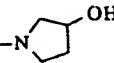
実施例5	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB		IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1770, 1695, 1650, 1520, 1840 NMR δ (CDCl ₃): 1.34 (3H, d, J=6.15Hz), 1.36 (8H, d, J=8.0Hz), 8.00 (8H, s), 5.20 (2H, s), 5.86 (2H, ABq, J=14.0Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz)
59	H	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 289 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1630, 1605, 1375, 1240

実施例6	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	NHCH ₂ CONH ₂	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 3380, 1770, 1725 (sh), 1700, 1680, 1605, 1520, 1342, 1250, 1102 NMR δ (CDCl ₃): 5.30 (2H, s), 5.31 (2H, ABq, J=13.8Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (4H, d, J=8.8Hz)
60	H	H	H	NHCH ₂ CONH ₂	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 295 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1670, 1600, 1390, 1245 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (9H, d, J=6.5Hz), 1.28 (8H, d, J=8Hz), 3.92 (2H, s)

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
6 1	H	PNZ	PNB	NCH ₂ CONH ₂ Me	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹) : 3480, 3350, 1773, 1678, 1604, 1525, 1345, 1310 NMR δ (CDCl ₃) : 1.34 (3H, d, J=6.2Hz), 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 3.20 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.4Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 292
	H	H	H	NCH ₂ CONH ₂ Me	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹) : 1752, 1645, 1600, 1385, 1245

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
6 2	H	PNZ	PNB	-N 	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹) : 3420, 1772, 1705, 1660, 1623, 1606, 1526, 1440, 1345 NMR δ (CDCl ₃) : 1.33 (3H, d, J=6.15Hz), 1.37 (3H, d, J=6.8Hz), 4.19 (4H, br, s), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.9Hz), 5.84 (2H, s), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.14 (2H, d, J=8.6Hz), 8.19 (2H, d, J=8.6Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 293
	H	H	H	-N 	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹) : 1750, 1640, 1610, 1460, 1380 NMR δ (D ₂ O) : 1.25 (3H, d, J=6Hz), 1.27 (3H, d, J=7.5Hz), 5.85 (2H, br, s)

实施例45	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N 	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHC}\beta_3}$ (cm ⁻¹): 1770, 1702, 1650, 1520, 1343. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 293
63	H	H	H	-N 	NMR δ (CDCl ₃): 1.33 (3H, d, J=6.15 Hz), 1.37 (8H, d, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.9 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.20 (4H, d, J=8.6 Hz). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1755, 1630 (sh), 1610, 1442, 1383, 1240, 1110 NMR δ (D ₂ O): 1.25 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.28 (3H, d, J=7 Hz).

实施例46	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N 	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHC}\beta_3}$ (cm ⁻¹): 3400, 1770, 1705, 1650, 1520, 1432, 1345, 1107
64	H	H	H	-N 	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 293 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1760, 1615, 1890, 1245, 1100

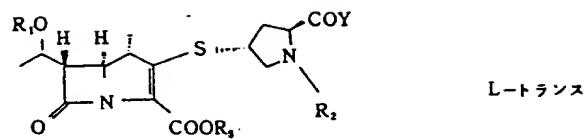
实施例#	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
65	H	PNZ	PNB		<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHC}\ell_s}$ (cm⁻¹): 1770, 1705, 1656, 1525, 1345. 1112</p> <p>NMR δ (CDCl₃ ℓ_s): 1.85 (3H, d, J=6.15Hz), 1.36 (8H, d, J=7.0Hz), 5.22 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.9Hz), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 8.20 (4H, d, J=8.0Hz).</p>
	H	H	H		<p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 292</p> <p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1760, 1680 (sh), 1605, 1448, 1380, 1245, 1110</p>

实施例#	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
66	H	PNZ	PNB		<p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHC}\ell_s}$ (cm⁻¹): 1772, 1710, 1650, 1520, 1435, 1400, 1340</p> <p>NMR δ (CDCl₃ ℓ_s): 1.84 (3H, d, J=6.0Hz), 1.35 (3H, d, J=7.5Hz), 2.25 (8H, s), 2.31 (4H, s), 5.22 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=14.1Hz), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (4H, d, J=8.6Hz)</p>
	H	H	H		<p>UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 291</p> <p>IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1755, 1620, 1442, 1380, 1250</p>

実施例6	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-OCH ₃	IR ν _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1755(sh), 1750(sh), 1710, 1605, 1522, 1345, 1107
67					NMR δ(CDC ₆): 1.35(3H, d, J=6.4Hz), 1.36(3H, d, J=6.8Hz), 3.66および3.78(3H, 各々s), 5.24(2H, s), 5.36(2H, ABq, J=18.2Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz), 7.65(2H, d, J=8.5Hz), 8.22(4H, d, J=8.5Hz)

UV λ_{max}^{H₂O} nm: 296

IR ν_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 1735, 1602, 1390



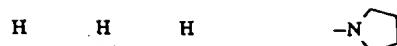
実施例6	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N(CH ₃) ₂	IR ν _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 3400, 1770, 1708, 1652, 1604, 1523, 1897, 1342
68					UV λ _{max} ^{H₂O} nm: 286
	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	NMR δ(CDC ₆): 1.84(3H, d, J=6.15Hz), 1.89(3H, d, J=7.0Hz), 2.97(3H, s), 2.91および3.12(8H, s), 5.21(2H, s), 5.85(2H, ABq, J=18.2Hz), 8.20(4H, d, J=8.6Hz)
					IR ν _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1630(sh), 1610, 1395, 1250

実施例6	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N 	IR _v CHC ₆ H ₅ (cm ⁻¹): 3400, 1775, 1707, 1642, 1608, 1526, 1446, 1845.

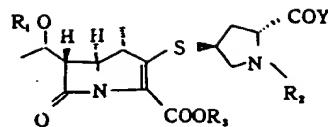
69

(α)_D²⁵ = -38° (c=0.11, CHC₆H₅)

NMR δ (CDCl₃): 1.38 (2H, d, J=6.15Hz), 1.40 (3H, d, J=6.8Hz), 5.20 (2H, s), 5.85 (2H, ABq, J=13.8Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz)

UVλ_{max}^{H₂O nm:} 288

IR_v KBr (cm⁻¹): 1760, 1685 (sh), 1610, 1450, 1880, 1240



D-トランス

実施例6	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N(CH ₃) ₂	IR _v CHC ₆ H ₅ (cm ⁻¹): 3400, 1770, 1700, 1650, 1605, 1520, 1400, 1120

70

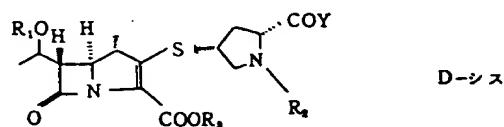


NMR δ (CDCl₃): 1.33 (3H, d, J=6.15Hz), 1.39 (3H, d, J=6.8Hz), 2.98 (8H, s), 2.92 および 3.12 (8H, 各々 s), 5.22 (2H, s), 5.86 (2H, ABq, J=13.8Hz), 7.50 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.21 (4H, d, J=8.6Hz)

UVλ_{max}^{H₂O nm:} 291

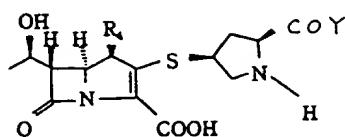
IR_v KBr (cm⁻¹): 1755, 1680 (sh), 1610, 1390, 1250

実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHC}\beta_3}$ (cm ⁻¹): 3420, 1775, 1710, 1660, 1621. 1528, 1420, 1405, 1120
7.1					NMR δ (CDCl ₃): 1.83 (3H, d, J=6.15Hz), 1.40 (8H, d, J=6.6Hz), 4.20 (2H, br, s), 5.28 (2H, s), 5.84 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 8.15 (2H, d, J=8.6Hz), 8.21 (2H, d, J=8.6Hz).
	H	H	H		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 288 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1640, 1610, 1455, 1400. 1250



実施例番	R ₁	R ₂	R ₃	Y	物 性
	H	PNZ	PNB	-N(CH ₃) ₂	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHC}\beta_3}$ (cm ⁻¹): 3480, 1775, 1710, 1655, 1525. 1350, 1012
7.2					NMR δ (CDCl ₃): 1.84 (8H, d, J=6.4Hz), 1.38 (8H, d, J=6.8Hz), 2.92, 2.94, 2.98 および 3.08 (6H, 各々 s), 5.21 (2H, s), 5.86 (2H, ABq, J=18.9Hz), 7.50 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 8.21 (2H, d, J=8.6Hz).
	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1755, 1680 (sh), 1600, 1380. 1240

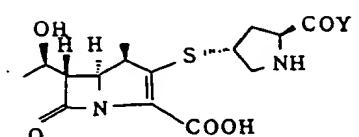
上述の実施例に示したのと同様の方法により以下の化合物を合成することができる。

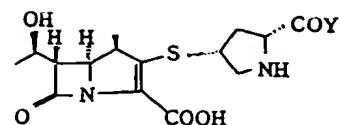
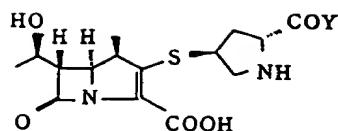


化合物番号	R ₄	Y	化合物番号	R ₄	Y
1	H	-NH ₂ C ₂ H ₅	13	H	-N(CH ₂ -Ph) ₂
2	H	-NH-nC ₄ H ₉	14	H	-N(H)-N(C ₂ H ₅) ₂
3	H	-NH-iC ₄ H ₉	15	H	-N(H)-N(C ₂ H ₅) ₂
4	H	-N(nC ₃ H ₇) ₂			
5	H	-N(iC ₃ H ₇) ₂	16	H	-N(H)-N(CH ₃) ₂
6	H	-N(nC ₄ H ₉) ₂			
7	H	-N(iC ₄ H ₉) ₂			
8	H	-N(CH ₃) ₂	17	H	-N(H)-N(C ₂ H ₅) ₂
9	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	18	H	-N(H)-N(CH ₃) ₂

化合物番号	R ₄	Y	化合物番号	R ₄	Y
19	H	-N(H)-N(C ₂ H ₅) ₂	27	H	-N(H)-CH(OH)-CH ₂
20	H	-N(H)-N(CH ₃) ₂	28	H	-N(H)-CH(OH)-CH ₂
21	H	-N(H)-N(CH ₃) ₂	29	H	-N(H)-CH(OH)-CH ₂
22	H	-N(H)-N(C ₂ H ₅) ₂	30	H	-N(H)-CH(CH ₃)-CH ₂
23	H	-N(H)-OH	31	H	CONHCH ₃ , OH
24	H	-N(H)-CH(OH)-CH ₂			-N(H)-CH ₂
25	H	-N(H)-CH(OH)-CH ₂	32	H	-N(H)-CH ₂
26	H	-N(H)-CH(OH)-CH ₂	33	H	-N(H)-CH ₂

化合物番号	R ₄	Y	化合物番号	R ₄	Y
3 4	H	-N Cyclohexyl OH	4 3	H	-N CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂
3 5	H	-N Cyclohexyl CONH CH ₃	4 4	CH ₃	-N CH ₂ =
3 6	H	-N Cyclohexyl CON(CH ₃) ₂	4 5	CH ₃	-N CH ₂ N(CH ₃) ₂
3 7	H	-N Cyclohexyl -C ₂ H ₅	4 6	CH ₃	-NH ₂
3 8	H	-N CH ₂ CH ₂ CONH ₂	4 7	CH ₃	-N CH ₂ OH
3 9	H	-N CH ₂ CH ₂ CONHCH ₃	4 8	CH ₃	-NHCH ₂ CONH ₂
4 0	H	-N CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂	4 9	CH ₃	-N CH ₂ CONH ₂
4 1	H	-N CH ₂ CH ₂ CONH ₂	5 0	CH ₃	-N Cyclopropyl
4 2	H	-N CH ₂ CH ₂ CONH CH ₃	5 1	CH ₃	-N Cyclobutyl

化合物番号	R ₄	Y	化合物番号	Y
5 2	CH ₃	-N Cyclohexyl OH		
5 8	CH ₃	-N Cyclohexyl O	5 9	-N Cyclohexyl
5 4	CH ₃	-N Cyclohexyl -N-CH ₃	6 0	-N Cyclohexyl OH
5 5	CH ₃	-OCH ₃	6 1	-N Cyclohexyl
5 6	CH ₃	-NCH ₂ CONHCH ₃	6 2	-N Cyclohexyl OH
5 7	CH ₃	-NCH ₂ CONHCH ₃ CH ₃		
5 8	CH ₃	-N Cyclohexyl CONH ₂		



化合物番号	Y	化合物番号	Y
63	-N(=O)c1ccccc1	67	-N(=O)c1ccccc1
64	-N(=O)c1cc(O)cc1	68	-N(=O)c1ccccc1
65	-N(=O)c1ccccc1	69	-N(=O)c1ccccc1
66	-N(=O)c1cc(O)cc1	70	-N(=O)c1cc(O)cc1
		71	CH ₃ -N---CH ₂ ---CH ₂ ---OH
		72	-N(=O)c1ccccc1
		73	-N(=O)c1cc(O)cc1

化合物番号	Y
74	-N(=O)c1ccccc1
75	CH ₃ -N---CH ₂ ---CH ₂ ---OH

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号
// A 61 K 31/40	ADZ	7330-4C
31/44		6664-4C
31/445		6664-4C
31/495		6664-4C
31/535		6664-4C
31/54		6664-4C
31/55		6664-4C

⑦発明者 加藤 弘 宝塚市高司4丁目2番1号 住友化学工業株式会社内

手続補正書(自発)

昭和60年1月10日

特許庁長官 志賀 学 殿

1. 事件の表示

昭和59年 特許願第191167号

2. 発明の名称

新規な β -ラクタム化合物およびその製
造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

名称 (209) 住友化学工業株式会社

代表者 土方 武

4. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

住友化学工業株式会社内

氏名 弁理士(8597) 諸石光源

5. 補正の内容

(1) 明細書の次に示す箇所に「カルバモイル」とあるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

頁	行
5 3	9
5 8	7 ~ 8
5 9	1

(2) 同書第78頁下より第2行と第1行の間に次のとおり加入する。

[$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}} (\text{cm}^{-1}) : \sim 3000, 1700,$
 $1515, 1480, 1400, 1345,$
 $1205, 1165$
 $\text{NMR } \delta (\text{CDCl}_3) : 2.32 (3\text{H}, \text{s}), 5.20$
 $(2\text{H}, \text{br.s}), 7.42 (2\text{H}, \text{d}, J =$
 $9\text{Hz}), 8.12 (2\text{H}, \text{d}, J =$
 $9\text{Hz})$]

(3) 同の次に示す箇所に「カルバモイル」と

あるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

頁	行
7 9	8
8 0	5 ~ 6
8 6	1
8 6	9
8 9	8
8 9	11 ~ 12
9 7	9
9 8	1
9 8	8
1 1 1	5
1 1 2	4 ~ 5
1 1 2	1 2

(2) 同書の次に示す箇所に「アミンカルボニル」とあるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

頁	行
1 3 3	1 1
1 3 3	下 1
1 3 5	1
1 3 5	下 5
1 3 7	下 6
1 3 8	下 7
1 3 9	1
1 4 0	2 ~ 3
1 4 0	8
1 4 1	8
1 4 1	下 5
1 4 2	
1 4 3	2
1 4 4	2
1 4 4	9
1 4 6	2 ~ 3
1 4 6	1 1
1 4 7	1 3
1 4 8	1 1

(3) 同書の次に示す箇所に「ピロリジンカルボニル」とあるのをいずれも「ピロリジニルカルボニル」とする。

頁	行
1 5 0	2 ~ 3
1 5 0	1 1
1 5 1	1 0
1 5 2	9

(4) 同書の次に示す箇所に「アミンカルボニル」とあるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

頁	行
1 5 8	4
1 5 8	1 0
1 5 9	下 6
1 6 0	下 5 ~ 4

以 上